



Том 16, X» 1,1994

ВЫПУСК

56

Медикография

Депрессии и тревожные расстройства

J. A. Costa e
Silva Бразилия

Редакционная статья *Депрессия*
и тревожные состояния

3

M. Savino, G. B. Cassano <i>Италия</i>	Депрессивные синдромы и сопутствующие тревожные расстройства	6
H. M. van Praag <i>Нидерланды</i>	Взаимосвязь депрессии, агрессии и тревожных расстройств: биологическая гипотеза	9



**Журнал медицинской
информации и
международных
связей**
**Исследовательская
группа Servier**

D. J. Stein,
E. Hollander,
D. F. Klein,
США

J. M. Danion, F.
A. Kauffmann-
Muller,
Франция

H. Hippus, M.
Ackenheil,
Германия

J. Mendlewicz,
M. Kerkhofs
Бельгия

B. E. P. Murphy,
Канада

Биологические маркеры
депрессии и тревожных расстройств **16**

Депрессия и память **21**

Депрессия, тревожные расстройства
24 и алкоголизм

Нарушения сна при
депрессии **29**

Стресс и тревожно-
депрессивные синдромы **33**

Продолжение на обороте

Показано, что у больных с первоначальным диагнозом депрессии, впоследствии достаточно часто выявляют симптомы тревожного расстройства, подтверждая тем самым низкую распространенность изолированных депрессивных эпизодов. Так, результаты исследования, проведенного под эгидой ВОЗ в Канаде, Иране, Японии и Швейцарии, свидетельствуют, что у 76% больных с депрессией ($n=572$) наиболее распространенными симптомами были тревожность и нервное напряжение (Jablensky, 1985).

Overall и Zisook (1980) предположили, что подавленное настроение у больных с любыми формами депрессии должно, как правило, сопровождаться тревожностью. В некоторых клинических исследованиях показано, что высокий уровень тревожности, проявляющийся типичными симптомами (например, возбуждением), характерен для большинства больных с депрессией. К сожалению, в ходе этих исследований не учитывалась форма депрессии. Несмотря на высокую сочетаемость тревожных расстройств и депрессии, некоторые типичные симптомы гораздо чаще развиваются на фоне только одного из этих синдромов, другие - нередко встречаются при обоих типах психических расстройств. Полагают, что наличие или отсутствие симптомов депрессии имеет большее значение для дифференциальной диагностики этих заболеваний, чем симптомы тревожных состояний. По мнению ряда специалистов, депрессия и тревожность характеризуются общим аффективным компонентом (внешнее проявление эмоций), который на самом деле более свойственен тревожным расстройствам. С другой стороны, при тревожных расстройствах изменяется внутреннее эмоциональное состояние больных (эмоциональный компонент), что, как известно, является патогномичным признаком депрессии.

В связи с этим, для каждой категории симптомов можно привести целый ряд характерных примеров (поражение аффективной сферы, нарушения поведения, соматические симптомы, нарушения когнитивных функций). Дисфория, плач, раздражительность (аффективные симптомы) могут наблюдаться как при депрессии, так и при тревожных состояниях. Проявления печали и страха также характерны для обоих расстройств, но чувство горя и безнадежность чаще встречаются при депрессии, а панический страх и нервное напряжение - при тревожном расстройстве.

Говоря о нарушениях поведения, следует отметить, что оба психических расстройства могут приводить к социальной дезадаптации больного, утрате интеллектуальных и профессиональных навыков. Как результат социальной дезадаптации и нарушения поведения, такие больные становятся зависимы от других. Больные с депрессией часто испытывают упадок сил, они апатичны и безынициативны. Снижение активности, отчужденность и самоизоляция от общества могут наблюдаться и при некоторых тревожных расстройствах, однако в большинстве случаев для таких больных характерно активное поведение и возбужденное состояние. Многие специалисты полагают, что психомоторная за-торможенность, мысли или попытки самоубийства типичны только для депрессии. Кроме того, только при депрессии наблюдается вегетативные нарушения, утрата аппетита и полового влечения. Депрессия и тревожное расстройство могут проявляться у больного одинаковыми когнитивными симптомами, чувством беспомощности, утратой веры в себя, по-

стоянными размышлениями о своем поведении в прошлом, самоуничижением, чувством вины. Во время депрессивного эпизода, как и при тревожном расстройстве, у больных снижена самооценка, они постоянно размышляют о своих проблемах, пессимистически оценивают будущее, страдают от навязчивого ощущения собственной неадекватности и неуверенности в себе. Для таких больных типично негативное мышление, наличие навязчивых мыслей, нарушение внимания. Однако чувство безнадежности и утраты следует

рассматривать как симптом, специфичный для депрессивного состояния, а постоянное ощущение опасности и сверхбдительность - для тревожного.

При лечении больных с депрессией эффективны антидепрессанты и электросудорожная терапия. Напротив, при тревожном расстройстве электросудорожная терапия может привести к ухудшению состояния больного. Антидепрессанты определенных групп можно использовать для лечения больных с обсессивно-компульсивным или паническим расстройствами. Кроме того, при некоторых тревожных расстройствах оказываются эффективны ингибиторы МАО и бензодиазепины. Однако препараты бензодиазепинового ряда практически не используют для лечения больных с депрессией вследствие их малой эффективности и выраженных побочных реакций. Таким образом, при лечении больных с тревожными расстройствами можно применять антидепрессанты и анксиолитики, а также новые препараты, обладающие двойным действием и эффективные как при тревожных состояниях, так и при депрессии. Согласно результатам клинических исследований, течение тревожных расстройств носит волнообразный характер, а их прогрессирование и хронизация, в отличие от депрессии, сопряжены с менее благоприятным прогнозом. Исследования с применением дексаметазонового теста свидетельствуют об определенных различиях в биологических механизмах развития эндогенной депрессии и тревожно-депрессивных расстройств.

Таким образом, все современные данные позволяют предположить, что в пределах широкой группы аффективных расстройств тревожные состояния и депрессия составляют непрерывный нозологический ряд. В последнее время эта теория приобретает все больше сторонников.

В заключение следует отметить, что, несмотря на противоречивые сведения, в повседневной клинической практике действительно часто встречаются больные с сочетанием тревожных и депрессивных симптомов. По-видимому, в самое ближайшее время нам удастся добиться существенного прогресса в понимании этой проблемы. Материалы научных статей, включенных в этот выпуск Медикографии, посвящены тревожным состояниям, депрессии и другим связанным с ними темам: тревожно-депрессивный синдром как нозологическая единица; сочетаемость тревожных состояний и депрессии; роль серотонина; биологические маркеры; генетические маркеры; роль лимбической системы; нарушения памяти; алкоголизм; нарушения сна, стресс; рациональная психотерапия; значение тианептина при лечении больных с аффективными расстройствами; клиническая фармакология антидепрессантов и анксиолитиков; методы компьютерной томографии и препараты, использующиеся в неврологии и психиатрии. Очередной выпуск Медикографии несомненно внесет неоценимый вклад в современное понимание тревожных состояний и депрессии. *Запросы, на цитируемые работы высылать автору.*

Проф. др. Jorge Alberto COSTA E SILVA

Professor e Chefe do Departamento de Psiquiatria Faculdade de Medicina da Universidade do Rio de Janeiro Council Member da World Psychiatry Association e Immediate Past President WPA Membro Titular da Academia Nacional de Medicina Escola de Medicina Rua Sao Francisco Xavier, 524 - RIO DE JANEIRO



Mario SAVING
Research Doctorate in
Neuropsychopharmacology



Giovanni B. CASSANO, FRCP,
Chair of Clinical Psychiatry

Institute di Clinica Psichiatrica
Universita degli Studi di Pisa Via
Roma 67 56100 Pisa ITALY

Депрессивные синдромы и сопутствующи е тревожные расстройства

Депрессия - конечный результат действия разнообразных патогенетических механизмов, приводящих к появлению комплекса типичных симптомов. Между тем, даже при тщательном клиническом отборе больных с "эндогенной" депрессией, среди них нередко встречаются лица, у которых симптомы депрессии сочетаются с проявлениями других психических расстройств, при этом истинный характер такой взаимосвязи зачастую остается неизвестным. Показано, что из всех психических расстройств депрессия наиболее часто сочетается, развивается как следствие или, напротив, предшествует тревожным состояниям. Существует множество клинических вариантов, объясняющих высокую сочетаемость депрессии и тревожных расстройств. Например, депрессия и тревожное расстройство могут развиваться как два независимых заболевания. Тревожность может быть одним из проявлений депрессивного синдрома, полностью исчезая после успешного разрешения депрессивного эпизода. Типичная депрессия нередко является следствием затяжного состояния тревоги, а после панических приступов иногда наблюдают непродолжительные, но тяжелые депрессивные эпизоды, представляющие собой ответную реакцию на перенесенное психическое напряжение. Ажитированная (тревожная) депрессия может рассматриваться или как клиническое проявление выраженной тревожности, характеризующейся постоянными приступами паники, или как один из синдромов смешанного расстройства с преобладанием подавленного настроения и депрессивной симптоматики. Наконец, у больных с психическими расстройствами депрессивный эпизод может быть следствием побочного действия некоторых лекарственных средств, развиваясь, например, на фоне длительного приема нейролептиков или препаратов бензодиазепинового ряда.

Понятие сочетаемости (или коморбидности) различных психических расстройств

Даже исключая описанные выше случаи, в клинической практике нередко встречаются больные, у которых симптомы депрессии и других аффективных расстройств перекрываются симптомами тревожных состояний. Проведение адекватного дифференциального диагноза, таким больным стало возможным только после внесения изменений в принцип иерархического вытеснения, ранее широко использовавшийся в психиатрии. Иерархический подход к диагностике психических расстройств, впервые предложенный Kraepelin¹ и усовершенствованный Jaspers,² применен, например, в руководстве по диагностике и статистике психических расстройств 3-го пересмотра (DSM-III). Впрочем, диагностические критерии этого руководства

неоднократно подвергались справедливой критике.⁴ После очередного пересмотра (DSM-III-R)⁵ стала возможной формулировка больному нескольких диагнозов, а результаты современных научных и клинических исследований

полностью подтверждают предположение о высокой сочетаемости психических расстройств. Так, по данным клинических и эпидемиологических обследований, у значительной доли

больных могут одновременно наблюдаться симптомы нескольких психических расстройств: Wittchen и Essau⁶ показали, что коморбидность заболеваний I оси DSM в общей популяции достигает 50%, а в клинической практике - 75%. В зависимости от методов оценки сочетаемость депрессии и тревожных расстройств колеблется в пределах от 19%⁷ до 91%.⁸ По данным Klerman,⁹ который провел анализ всей доступной научной литературы, симптомы депрессии и тревожных состояний наблюдаются у 25-40% больных.

Мы можем предложить 4 гипотезы, объясняющие функциональную взаимосвязь между разными, но часто сочетающимися психическими расстройствами: проявление того или иного синдрома зависит от степени и/или уровня поражения биохимических систем; нарушение работы одной биохимической системы влечет за собой дисфункцию других систем; нарушение механизмов нейрофизиологической регуляции сопровождается рядом когнитивных и поведенческих эффектов, которые, в свою очередь, приводят к изменению функционирования следующих нейрофизиологических систем; сочетаемость психических расстройств обусловлена действием определенных генетических факторов.

В частности, Akiskal¹⁰ предположил, что симптомы тревожных расстройств во время депрессивного эпизода могут быть связаны, по крайней мере частично, с нарушением функционирования ряда нейромедиаторных систем, вовлеченных в патогенез этих двух расстройств (например, норадренергической и серотонинергической). В последние годы проведено много фармакологических и биохимических исследований, в ходе которых основное внимание уделялось изучению различных медиаторов нервной системы (нейромедиаторам). К числу таких нейромедиаторов относится, например, биогенный амин серотонин (5-гидрокситриптамин). Полагают, что нарушение серотонинергической передачи играет важную роль в развитии поведенческих расстройств (возникновении навязчивых мыслей, мыслей о самоубийстве, булимии), тревожных состояний, колебаниях настроения и пр. Продолжение исследований в этой области, несомненно, позволит лучше понять причины высокой сочетаемости психических расстройств. Так, показано, что один из типов серотониновых рецепторов - 5-HT_{1A} может участвовать в развитии и контроле симптомов тревожных состояний и депрессии,¹¹ повышенная чувствительность 5-HT-рецепторов серотонина характерна для больных с обсессивно-компульсивным и паническим расстройствами, увеличение числа 5-HT_{1A}- и 5-HT_{2A}-рецепторов обнаружено у некоторых больных с депрессией.¹² Возможно, что благодаря этим исследованиям в недалеком будущем нам удастся выяснить, какие нейробиохимические механизмы лежат в основе высокой сочетаемости психических расстройств. Кроме того, серотонин способен регулировать работу других нейромедиаторных систем организма. Известно, например, что серотонинергическая система тесно связана с норадренергической, и нарушение в одной из них немедленно сказывается на функциональной активности другой.¹³

Клинические последствия сочетания нескольких психических расстройств

Сочетание нескольких психических расстройств оказывает существенное влияние на ведение больного. Показано, что у больных с депрессией и тревожным расстройством повышается риск развития хронического заболевания, снижается эффективность обычной медикаментозной терапии и ухудшается прогноз. Результаты недавно проведенных исследований позволяют утверждать, что для таких больных характерна более тяжелая клиническая картина заболевания,¹⁴ краткосрочный прогноз у них менее благоприятен,¹⁵ они чаще оказываются социально дезадаптированы,^{15, 16} и хуже поддаются лечению,¹⁶ чем лица, страдающие только депрессией. По данным Frost с соавт.,¹⁷ у молодых людей с сочетанными психическими расстройствами чаще наблюдаются неврологические заболевания.

Сочетание депрессии и панического расстройства

Депрессия с паническими приступами - одна из наиболее распространенных форм сочетанных психических расстройств. Можно отметить, что паническое расстройство достаточно часто сочетается с другими психическими заболеваниями. Так, Barlow с коллегами¹⁸ обнаружили, что у больных с паническим расстройством нередко появляются симптомы, отвечающие критериям тревожного состояния или депрессии, чаще других при этом диагностируют простые фобии, социофобию, депрессивный эпизод и обсессивно-компульсивное расстройство. В проведенном Last и Strauss исследовании,¹⁹ где под наблюдением находились дети и подростки с паническим расстройством, дополнительный психиатрический диагноз был поставлен примерно у 50% больных. По данным другого исследования (De Ruiter et al),²⁰ один или два дополнительных диагноза имеют соответственно 53 и 12% больных с паническим расстройством (наиболее часто диагностируют простые фобии, большой депрессивный эпизод, социофобию, дистимию и обсессивно-компульсивное расстройство). Кроме того, результаты ряда клинических исследований свидетельствуют, что хотя бы один большой депрессивный эпизод наблюдается в течение жизни у 67% больных с паническим расстройством.²¹ Недавно было проведено исследование Comorbidity Pisa Study,²² в котором под наблюдением находилось 103 больных с паническим расстройством. Предварительный анализ полученных данных позволяет выдвинуть еще одну крайне интересную гипотезу о природе взаимосвязи панического и аффективных расстройств. Оказалось, что развитие панического расстройства может быть связано с врожденными особенностями личности, в частности 16,5% больных имели меланхолический (депрессивный) темперамент, 34,0% больных отличались гиперстенической, а 6,8% - циклотимической конституцией. Согласно предварительным данным, для панического расстройства наиболее характерно сочетание со следующими аффективными заболеваниями I оси DSM: большой депрессией (29,1%) и гипоманией (6,8%), которые могут наблюдаться как в

течение всей жизни больного, так и в момент приступа. Обсессивно-компульсивное расстройство (невроз навязчивых состояний) было диагностировано только у 3,9% больных, однако явные признаки навязчивости отмечались у 28,1% обследованных лиц. Более того, показано, что высокая вероятность развития панического расстройства характерна для лиц с психастенической психопатией (в МКБ-10 -обсессивно-компульсивное расстройство личности). В одном из ранее проведенных исследований мы показали, что у 19,5% больных с об-сессивно-компульсивным • расстройством (n=154) наблюдаются симптомы большого депрессивного эпизода, а у 11,7% лиц может быть диагностировано паническое расстройство (неопубликованные данные).

Заключение

Следует отметить, что все модели, объясняющие высокую сочетаемость психических заболеваний, носят в настоящее время чисто гипотетический характер. Между тем, диагностирование у больного нескольких психических расстройств самым существенным образом влияет на выбор тактики лечения и прогноз эффективности проводимой терапии. В свою

очередь, от правильно и оптимально подобранного лечения зависит дальнейшее течение и прогрессирование психических расстройств, а также риск развития связанных с ними осложнений. Например, при ведении больного следует учитывать высокую сочетаемость аффективных расстройств с некоторыми, зачастую слабо выраженными, психопатическими особенностями характера (Savino et al, в печати). Данный подход позволит избежать неблагоприятных последствий антидепрессивной терапии, нередко приводящей к проявлению ранее недиагностированного маниакально-депрессивного психоза (особенно на фоне приема трици-клических антидепрессантов). Все это свидетельствует о необходимости создания более совершенного метода диагностики психических расстройств, избавленного от тех чрезмерных упрощений, которые несет в себе принцип иерархического вытеснения. Таким образом, хотя патогенетические основы сочетаемости психических расстройств в настоящее время мало изучены, диагностические и терапевтические методы, учитывающие данный феномен, несомненно, найдут широкое применение как в научных исследованиях, так и в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kraepelin E. *Clinical Psychiatry*. First edition (transl). A.R. Delmar (transl). New York, NY: Scholar's Facsimiles and Reprints. 1883/1981: 88, 499.
2. Jaspers K. *General Psychopathology*. 7th edition. Hoenig J, Hamilton MW (Transl). Manchester: Manchester University Press; 1962; 89, 90, 164.
3. American Psychiatric Association: Task Force on Nomenclature and Statistics. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 3rd ed. American Psychiatric Association, Washington, DC, 1980.
4. Boyd JH, Burke JD, Gruenberg E. Exclusion criteria of DSM-III: a study of co-occurrence of hierarchy-free syndromes. *Arch Gen Psychiatry*. 1984; 41: 983-989.
5. American Psychiatric Association: Work Group to Revise DSM-III. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 3rd ed.- Revised. American Psychiatric Association, Washington, DC, 1987.
6. Wittchen HU, Essau L. Natural course and spontaneous remissions of untreated anxiety disorders. In: Hand I, Wittchen HU, eds. *Panic and Phobias*. Berlin: Springer Verlag; 1989.
7. Fawcett J, Kravitz HM. Anxiety syndromes and their relationships to depressive illness. *J Clin Psychiatry*. 1983; 44: 8-11.
8. Bowen RC, Kohout J. The relationship between agoraphobia and primary affective disorders. *Can J Psychiatry*. 1979; 24: 317-322.
9. Klerman GL. Anxiety and depression. In: Burrows G, ed. *Handbook of Studies on Depression*. New York: Excerpta Medica; 1977: 504.
10. Akiskal HS. Classification of mental disorders. In: Kaplan HI, Saddock BJ, eds. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 5th edition. Baltimore: Williams & Wilkins; 1989.
11. Jenck F, Van Delft AM, Broekkamp CLE. Serotonergic control of dorsal periaqueductal gray induced aversion; a functional role for the brain 5-HT_{1D} receptors? Presented at Symposium: Serotonin from cell biology to pharmacology and therapeutics, Florence. 1989.
12. Arora C, Meltzer HY. Serotonergic measures in the brain of

- suicide victims: 5-HT₁ binding sites in the frontal cortex of suicide victims and control subjects. *Am J Psychiatry*. 1989; 146: 730-736.
13. Kahn RJ, McNair DM, Frankenthaler LM. Tricyclic treatment of GAD. *J Affect Disord*. 1988; 13: 145-151.
14. Angst J, Dobler-Mikola A. The Zurich study, VI, a continuum from depression to anxiety disorders? *Eur Arch Psychiatry Neurol Set*. 1985; 235: 179-186.
15. Van Valkenburg C, Akiskal HS, Puzantian V, Rosenthal T. Anxious depression: clinical, family history, and naturalistic outcome: comparison with panic and major depressive disorders. *J Affect Disord*. 1984; 6: 67-82.
16. Hect H, Zerssen D, Krieg C, Possi J, Wittchen HU. Anxiety and depression: co-morbidity, psychopathology, and social functioning. *Compr Psychiatry*. 1989; 30 (5): 420-433.
17. Frost LA, Moffitt TE, McGee R. Neuropsychological correlates of psychopathology in an unselected cohort of young adolescents. *J Abnorm Psychol*. 1989; 98 (3): 307-313.
18. Barlow DH, Dinardo PA, Vermilyea BB, Vermilyea J, Blanchard EB. Comorbidity and depression among the anxiety disorders: issues in diagnosis and classification. *J Nerv Ment Dis*. 1986; 174 (2): 63-72.
19. Last CG, Strauss CC. Separation anxiety and school phobia: a comparison using DSM-III criteria. *Am J Psychiatry*. 1989; 144: 653-657.
20. De Ruiter C, Ruken A. Co-morbidity among the anxiety disorders. *J Anx Dis*. 1989; 3: 57-/68.
21. Stein MB, Tancer ME, Uhde TW. Major depression in patients with panic disorder: factors associated with course and recurrence. *J Affect Disord*. 1990; 19: 287-296.
22. Cassano GB, Savino M, Musetti L, Perugi G. Co-morbidity between mood and anxiety disorders. Proceedings of the international meeting "Serotonin-Related Psychiatric Syndromes; Clinical and Therapeutic Links", Venice, 29-31 March 1990. Royal Society of Medicine Services, 165, London, New York, 1991.

Адаптированный текст статьи, опубликованной в журнале *European Neuropsychopharmacology*. 1992; 2: 393-302

Herman M. VAN PRAAG, MD, PhD
Professor and Chairman Academic
Psychiatric Center
State University of Maastricht
Postbus 616
6200 MD Maastricht
THE NETHERLANDS

Взаимосвязь депрессии, агрессии и тревожных расстройств: биологическая гипотеза

Нарушения активности серотонинергической системы при депрессии

В последние годы появилось много данных, свидетельствующих о важной роли серотонин-зависимой нейромедиаторной системы в развитии депрессии (серотонин, 5-гидрокситриптамин, 5-ГТ). Для оценки активности этой системы используют разные подходы, включая измерение концентрации 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК, основной метаболит серотонина) в спинномозговой жидкости; посмертное исследование содержания серотонина, 5-ГИУК или различных типов серотониновых рецепторов (5-ГТ-рецепторов) в отделах головного мозга; нагрузочные пробы с использованием антагонистов, селективных или неселективных агонистов 5-ГТ-рецепторов. Кроме того, определенную информацию о серотонин-зависимых реакциях центральной нервной системы (ЦНС) позволяет получить оценка сродства и числа связывающих мест имипрамина в тромбоцитах (все эти методы подробно описаны в обзоре Brown, van Praag, 1991). Прямым доказательством вовлеченности серотонинергической системы в развитие депрессии служат данные о низкой концентрации 5-ГИУК в спинномозговой жидкости (СМЖ) некоторых больных. Такие изменения, наблюдающиеся как исходно, так и на фоне приема пробенецида (van Praag et al, 1970), были обнаружены при проведении большинства клинических исследований (Рисунок 1). Полагают, что снижение содержания 5-ГИУК в СМЖ свидетельствует о замедлении метаболизма серотонина в определенных отделах ЦНС.

Связаны ли нарушения серотонинергической передачи с определенной формой депрессии?

Учитывая явные нарушения метаболизма серотонина у некоторых больных с депрессией, мы попытались выяснить, связаны ли они с какой-то определенной формой заболевания. Оказалось, что уровень 5-ГИУК в СМЖ не зависит от выраженности депрессивного синдрома

(социальной дезадаптации, утраты жизненных интересов, подавленного настроения, смешанных проявлений и пр.) или от нозологической формы заболевания (униполярная/биполярная, эндогенная/невротическая депрессия). Отсутствует также связь между концентрацией 5-ГИУК в СМЖ и тяжестью депрессивного эпизода, оцениваемой как суммарный балл по шкале депрессии Гамильтона (van Praag et al, 1965).

Не исключено, что существует несколько био-/* химических механизмов, приводящих к снижению уровня 5-ГИУК в СМЖ у больных с депрессией (van Praag, Korf, 1971). При этом только некоторые симптомы депрессии могут быть связаны с нарушением метаболизма серотонина. Поэтому уместно провести аналогию с анемиями, которые, независимо от причин развития и способов лечения, всегда проявляются сходными клиническими симптомами. Мы провели целый ряд исследований с использованием предшественников серотонина и катехоламинов, но ни в одном из них нам не удалось получить убедительных доказательств существования "серотониновой депрессии" (van Praag, 1983b). Кроме того, неизвестно ни одной формы депрессии, при которой селективные ингибиторы обратного захвата серотонина были бы эффективнее других антидепрессантов (Nystrom, Hallstrom, 1985).

Таким образом, в настоящее время отсутствуют данные, подтверждающие правомерность гипотезы "серотониновой депрессии", которая характеризуется изолированным нарушением активности серотонинергической системы.

Специфичны ли нарушения серотонинергической системы по отношению к отдельным компонентам депрессивного состояния?

По-видимому, системы классификации в психиатрии должны быть основаны на оценке отдельных психологических нарушений, а не симптомокомплексов или нозологических единиц. Мне кажется, что важным компонентом постановки диагноза в психиатрической прак-

тике является разложение психопатологического синдрома на составляющие элементы, то есть на отдельные психологические нарушения. Такой подход я называю функциональной психопатологией (van Praag et al, 1975, 1987, 1990). При этом важно понимать, что изменения биологических показателей необходимо соотносить не только с выраженностью синдромов или "психиатрических расстройств" в целом, но и с отдельными психологическими нарушениями или психопатологическими особенностями.

Такие изменения биологических показателей, неспецифичные на уровне синдромов или нозологических единиц, могут быть характерны для определенных психологических нарушений. Важно еще раз подчеркнуть, что психологические нарушения или психопатологические особенности, а также характерные для них биологические изменения, как правило, не укладываются в узкие рамки нозологических

Рисунок 1. Увеличение концентрации 5-ГИУК в СМЖ больных с большой депрессией (эндогенной депрессией) и здоровых добровольцев на фоне приема пробенецида. Высота столбцов гистограммы пропорциональна количеству лиц, у которых концентрация 5-ГИУК в СМЖ достигла указанных значений. Распределение этого признака в контрольной группе подчиняется биномиальному закону. В группе больных с депрессией преобладают лица с низкой концентрацией 5-ГИУК в СМЖ (van Praag, 1988).

форм. В следующем разделе будут представлены данные недавно проведенных научных исследований, подтверждающих правомочность такого подхода.

Изменения настроения

Прежде всего, мы исследовали возможную связь между низким уровнем 5-ГИУК в СМЖ и подавленным настроением. Оказалось, что настроение, оцениваемое по 5-балльной рейтинговой шкале опытными специалистами, не коррелирует с уровнем 5-ГИУК в СМЖ. Здесь мы не учитывали самооценку настроения больными - для многих из них было достаточно сложно разделить такие понятия, как настроение, тревожность, беспокойство, ощущение собственной бесполезности, чувство вины, аге-дония (потеря способности испытывать удовольствие) и утомляемость.

Если серотонинергическая система действительно прямо не участвует в регуляции настроения, то неселективный агонист серотонина м-хлорфенилпиперазин (МХПП), связывающийся с любым типом серотониновых рецепторов, не будет влиять на изменение настроения. В нашем исследовании под наблюдением находились больные с большим депрессивным эпизодом, лица с паническим расстройством и группа здоровых добровольцев, которые принимали низкие дозы МХПП (0,25 мг, перорально) или плацебо (Kahn et al, 1988a, 1990a). Для этого исследования была выбрана минимальная доза МХПП, способная стимулировать секрецию пролактина, АКТГ и кортизола (серотонин усиливает выброс этих гормонов) (Kahn et al, 1990b). Полученные результаты свидетельствуют, что ни в одной из трех групп настроение на фоне приема МХПП не изменялось. Следовательно, нам не удалось доказать, что нарушение активности серотонинергической системы у больных с депрессией может приводить к изменениям настроения.

Тревожность

Результаты ряда исследований позволили нам предположить, что состояние тревожности, характерное для некоторых больных с депрессией, может быть связано с нарушениями метаболизма серотонина. Так, показано, что предшественник (Kahn, Westenberg, 1985) и селективный ингибитор обратного захвата серотонина (Evans et al, 1986; Den Boer et al, 1987; Den Boer, Westenberg, 1988; Sheehan et al, 1988, Schneier et al, 1990) - 5-гидрокситриптофан - эффективен при лечении больных с паническим расстройством. Кроме того, соединения, являющиеся частичными агонистами 5-Пд-рецепторов (буспирон), обладают анксиолитическими свойствами (Rodgers and Cooper, 1991).

Наконец, у больных с разными формами депрессивных расстройств выявлена статистически достоверная отрицательная корреляция между концентрацией 5-ГИУК в СМЖ и уровнем тревоги (van Praag, 1988). Если состояние тревожности у больных с депрессией действительно обусловлено нарушением серотонинергической передачи, то на уровень тревоги могут влиять агонисты серотонина, связывающиеся с любыми типами постсинаптических 5-ГТ-рецепторов. Невозможно заранее предсказать, какой эффект оказывают агонисты серо-

Рисунок 2. Изменение уровня тревоги у здоровых добровольцев, больных с паническим расстройством или у больных с большим депрессивным эпизодом на фоне перорального приема 0,25 мг/кг МХПП и плацебо. На фоне приема МХПП уровень тревоги достоверно повышается только у больных с паническим расстройством (Kahn et al, 1988a).

Рисунок 3. Изменение концентрации кортизола у здоровых добровольцев, больных с паническим расстройством или у больных с большим депрессивным эпизодом на фоне перорального приема 0,25 мг/кг МХПП и плацебо. На фоне приема МХПП концентрация кортизола в крови достоверно повышается только у больных с паническим расстройством (Kahn et al, 1988b).

тонина на уровень тревоги у больных с депрессией. Низкая концентрация 5-ГИУК в СМЖ может быть как следствием низкой активности серотонинергической системы, так и, напротив, отражать компенсаторное ингибирование синтеза серотонина на фоне чрезмерного усиления серотонинергической передачи.

Для этого исследования мы отбирали больных с паническим расстройством, не имеющих симптомов депрессии. С определенными допущениями можно считать, что у таких больных было диагностировано "изолированное" тревожное расстройство. Группы сравнения составили больные с депрессией и здоровые добровольцы. Все находившиеся под наблюдением лица получали низкие дозы МХПП (0,25 мг/кг массы тела, перорально) или плацебо. На фоне приема указанной дозы препарата у больных с паническим расстройством наблюдалось повышение уровня тревоги, а в некоторых случаях - панические приступы. В контрольных группах статистически значимых изменений отмечено не было (Kahn et al, 1988b) (Рисунок 2). При увеличении пероральной дозы до 0,50 мг/кг или внутривенном введении МХПП оказывал выраженный анксиогенный эффект, отмечавшийся во всех группах больных, включая здоровых добровольцев (Charney et al, 1987; Kahn et al, 1990b).

Два факта подтверждают наше предположение о том, что проявления тревожности на фоне приема МХПП могут быть опосредованы серотонинергической системой. Во-первых, после приема МХПП у больных с паническим расстройством наблюдалось достоверно более высокое увеличение концентрации АКТГ и кортизола в плазме крови, чем у больных из дру-

гук групп (Рисунок 3). Между тем, известно, что выброс этих гормонов, по крайней мере частично, регулируется серотонинергической системой (Kahn et al, 1988b). При этом увеличение секреции АКТГ и кортизола не следует рассматривать как вторичное проявление тревожности, т.к. концентрация гормонов в крови не коррелирует с уровнем тревоги. Во-вторых, показано, что у больных, принимающих МХПП, антагонисты серотонина ингибируют как проявление тревожности, так и увеличение концентрации кортизола в крови (Mueller et al, 1988; Kahn et al, 1990).

Учитывая эти данные, мы предположили существование тесной связи между изменением активности серотонинергической системы и уровнем тревоги у больных с депрессией. При этом такая связь характерна не только для депрессивных состояний, но и для некоторых "изолированных" тревожных расстройств.

Агрессия

Агрессия - второй компонент депрессивного синдрома, тесно связанный с нарушениями метаболизма серотонина. Предпосылки для изучения возможной связи серотонинергической системы с агрессивностью были следующие. Во-первых, для больного с аффективным расстройством характерны проявления агрессии (раздражительность, вспышки гнева, стремление спорить), которая может быть направлена им на окружающих или на самого себя. В экспериментальных исследованиях на животных показано, что некоторые формы агрессивного поведения могут быть связаны с нарушениями функционирования серотонинергической системы (Valzelli, 1981).

В 1976 г. Asberg с коллегами опубликовали результаты исследования, которые полностью подтвердили наши данные о том, что у больных с разными аффективными расстройствами распределение концентрации 5-ГИУК в СМЖ подчиняется биномиальному закону (Рисунок 4). Кроме того, оказалось, что больные с низкой концентрацией 5-ГИУК в СМЖ в прошлом достоверно чаще предпринимали попытки самоубийства, чем лица с нормальным уровнем 5-ГИУК. Причем эти различия оказались наиболее выражены в группе больных, которые избирали достаточно жестокий способ самоубийства, а не просто передозировку лекарственных средств или вскрытие поверхностных вен запястья. Более того, низкая концентрация 5-ГИУК в СМЖ в момент поступления позволяла предсказать риск повторных суицидальных попыток в течение следующего года (Asberg et al, 1986; Roy et al, 1989). Определенная связь между низкой концентрацией 5-ГИУК в СМЖ и суицидальными попытками была выявлена не только у больных с де-

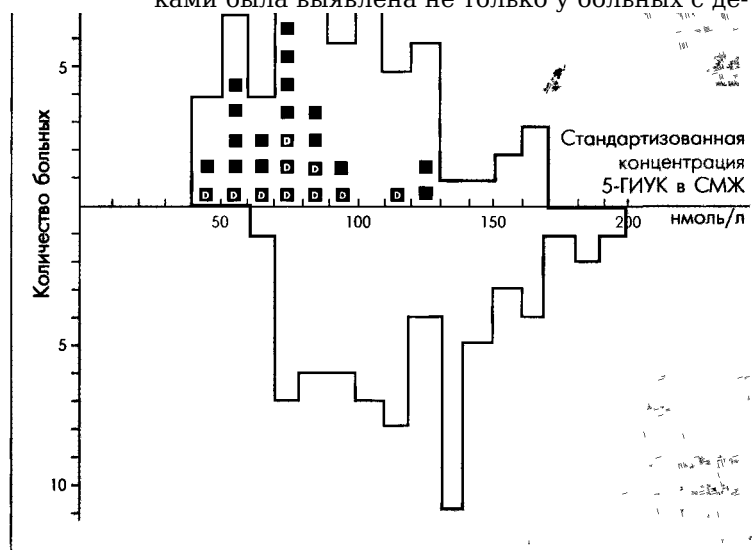


Рисунок 4. Стандартизованная концентрация 5-ГИУК в СМЖ больных, пытавшихся совершить самоубийство (вверху), и здоровых добровольцев (внизу). •: Явная попытка самоубийства (использовался способ, отличный от передозировки препаратов или вскрытия поверхностных вен запястья); ○: лица, покончившие с собой (кроме одного случая), в течение 1 года после проведения люмбальной пункции (Asberg et al, 1986).

прессией, но и у лиц, страдающих шизофренией (van Praag, 1983a; Ninan et al, 1984) или психопатиями (Traskman et al, 1981). Результаты большинства, хотя и не всех, исследований полностью подтверждают эти данные. Ранее мы подробно обсуждали возможные причины такого противоречия (van Praag, 1991). Известно, что внутренняя и внешняя агрессивность тесно взаимосвязаны (Apter et al, 1990). В связи с этим проведен ряд исследований по

оценке концентрации 5-ГИУК в СМЖ больных с психопатиями, и все полученные результаты свидетельствуют о наличии отрицательной корреляции между концентрацией 5-ГИУК в СМЖ и внешней, направленной против окружающих агрессией (Cossago, 1989). По-видимому, снижение концентрации 5-ГИУК вследствие замедления метаболизма серотонина в структурах ЦНС должно сочетаться с гиперчувствительностью постсинаптических 5-ГТ-рецепторов. При этом увеличение числа или сродства постсинаптических 5-ГТ-рецепторов можно рассматривать как первичный механизм, приводящий к снижению образования серотонина. С другой стороны, нельзя исключить, что гиперчувствительность 5-ГТ-рецепторов является компенсаторной реакцией при первичном дефиците серотонина. Так, показано, что у лиц, совершивших самоубийство, в коре головного мозга снижено количество 5-ГТз и 5-ГТ⁺-рецепторов (Mann et al, 1989; Arango et al, 1990; Stockmeyer, Meltzer, 1989). Кроме того, уменьшение числа рецепторов серотонина в тромбоцитах характерно для больных с депрессией, особенно при наличии у них суицидальных намерений (Agora, Meltzer, 1989; Pandey et al, 1990). По-видимому, нарушение метаболизма серотонина в ЦНС и снижение концентрации 5-ГИУК в СМЖ тесно связаны с проявлениями агрессивности. Эта связь не зависит от направленности агрессии или нозологической формы психического расстройства, проявлением которого является эта агрессия.

Какое патогенетическое значение имеют изменения в серотонинергической системе у больных с депрессией?

С одной стороны, изменения в серотонинергической системе могут иметь патогенетическое значение для развития депрессии, с другой - представлять собой вторичные проявления, "побочный продукт" основного патогенетического процесса. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что второй вариант более вероятен.

Результаты двух исследований указывают, что снижение концентрации 5-ГИУК в СМЖ больных с депрессией следует рассматривать скорее как признак депрессивного расстройства, чем как количественный показатель, характеризующий определенную стадию заболевания (ремиссия, рецидив) (van Praag, 1977;

Traskman et al, 1981; Asberg et al, 1987). В период ремиссии концентрация 5-ГИУК в СМЖ несколько увеличивается, оставаясь, тем не менее, ниже нормальных значений. С точки зрения психопатологии, депрессия - это рекуррентное заболевание, и даже в период ремиссии у большинства больных можно выявить субдепрессивные симптомы и признаки (van Praag and de Haan, 1979). Полагают, что биологические и психопатологические проявления депрессии тесно взаимосвязаны. Так, известно, что на фоне длительного приема 5-гидрокситриптофана (L-5-ГТФ) и ингибитора декарбоккси-лазы концентрация серотонина в головном мозге увеличивается. При этом у больных, особенно с низкой концентрацией 5-ГИУК в СМЖ, уменьшается риск рецидива депрессии и зна-

чительно улучшается субдепрессивная симптоматика (van Praag, de Naan, 1980). Ранее я выдвинул гипотезу о том, что нарушения обмена серотонина представляют собой биологическую основу депрессии и являются важной интегральной частью патогенеза этого психического расстройства. Именно нарушения в серотонинергической системе определяют более частые обострения у лиц, страдающих так называемыми "депрессиями, связанными с серотином".

Относится ли депрессия к аффективным расстройствам?

"Депрессия, связанная с серотином," не является первичным аффективным расстройством

В заключение, я бы хотел подчеркнуть, что при аффективных расстройствах решающее значение имеют нарушения настроения. Другими словами, крайне важно знать, первичны ли нарушения настроения у больных с депрессией, или они являются следствием дисфункции других психологических систем? Можно предполагать, что некоторые формы депрессии характеризуются первоначальным нарушением способности управлять тревогой и агрессивностью, что влечет за собой расстройства настроения. Эта гипотеза основана на следующих данных.

Как отмечалось выше, риск обострения депрессии, по-видимому, тесно связан с нарушениями в серотонинергической системе, которые выступают как интегральная часть патогенеза депрессии. Однако нарушения обмена серотонина не коррелируют с отдельными депрессивными синдромами, отдельными аффективными расстройствами или нарушениями настроения при депрессии. Снижение концентрации 5-ГИУК в СМЖ больных с депрессией статистически достоверно коррелирует только с проявлениями тревожности и агрессивности. Такую депрессию, где первичным является ограничение способности управлять тревогой и агрессивностью, мы называем "тревожно-агрессивной депрессией, связанной с серотином".

Мы вновь вводим это понятие (см. выше), хотя и в несколько модифицированной форме. Оно не связано с каким-то определенным депрессивным синдромом или состоянием, но при этом позволяет описывать отдельные психопатологические компоненты, играющие важную роль в развитии аффективного расстройства.

Некоторые формы депрессии являются тревожно-агрессивными расстройствами

Можно привести дополнительные доказательства того, что некоторые формы депрессии на самом деле являются тревожно-агрессивными расстройствами. Так, у некоторых больных очередной депрессивный эпизод начинается с тревоги и повышенной агрессивности, подавленное настроение появляется несколько позже (Fava et al, 1990; van Praag, 1992). Подобно этому, в клинической практике лечение больных с депрессией часто начинают с назначения трициклических антидепрессантов, эф-

фективных при проявлениях тревожности и агрессивности, а препараты, улучшающие настроение, применяют уже в дальнейшем (Katz et al, 1991). В настоящее время не ясно, совпадают ли эти две подгруппы больных, и попадает ли их состояние под категорию "депрессий, связанных с серотином". Однако следует отметить, что тревога и агрессивность тесно коррелируют между собой, независимо от нозологической формы психического расстройства (Apter et al, 1990). Нарушение способности управлять тревогой и агрессивностью действительно можно рассматривать как основное психопатологическое проявление "депрессии, связанной с серотином". В этом случае препараты, влияющие на активность серотонинергической системы, и тем самым уменьшающие проявления тревожности и/или агрессивности, будут оказывать у больных с депрессией *дополнительный* терапевтический эффект (в первую очередь, при "депрессии, связанной с серотином"). Некоторые предварительные результаты полностью подтверждают это предположение.

Препараты, относящиеся к группе азапиринов (например, буспирон), являются частичными агонистами 5-ГТ¹-рецепторов. Эти же лекарственные средства эффективны при симптомах тревожности у больных с генерализованным тревожным расстройством (неврозом тревоги) и паническим расстройством (Robinson et al, 1989). Кроме того, согласно моей гипотезе, такие препараты должны обладать двойным эффектом. Действительно, Robinson с коллегами (1989) показали, что препараты группы азапиринов проявляют свойства антидепрессантов. Другое соединение - 8-ОН-ДРАТ, мощный агонист 5-ГТ²-рецепторов, подавляет беспомощное поведение животных при создании экспериментальной модели депрессии (Gonzalez-Heydrich, Peroutka, 1990). Ингибиторы обратного захвата серотонина, которые повышают концентрацию этого медиатора в головном мозге, эффективны не только при депрессии, но и при некоторых тревожных состояниях, например, при паническом или обсессивно-компульсивном расстройствах (Den Boer et al, 1987; Den Boer and Westenberg, 1988; Evans et al, 1986; Schneier et al, 1990; Sheehan et al, 1988). Насколько эффективны эти препараты при лечении больных с генерализованным тревожным расстройством, пока неясно.

Кроме того, мало изучено, насколько эффективны могут быть препараты, влияющие на обмен серотонина при повышенной агрессивности. Согласно предварительным данным, при различных проявлениях агрессивного поведения оказываются эффективными селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (Cossago et al, 1990; Cornelius et al, 1991;

Markowitz, 1992). Показано, что на фоне приема предшественника серотонина L-триптофа-на у больных шизофренией наблюдается ослабление агрессивности (Morand et al, 1983;

Volavka et al, 1990). Известно, что при повышенной агрессивности часто используют препараты лития. Между тем, литий способен усиливать серотонинергическую передачу (Wickhman and Reed, 1987). Кроме того, как препараты лития, так и триптофан проявляют

свойства антидепрессантов (van Praag, Lemus, 1986; Goodwill and Jamison, 1990). Наконец, созданы препараты, которые избирательно ослабляют проявления агрессивности у животных. Препараты этой группы, например элто-празин, являются селективными агонистами постсинаптических 5-ГТ₁- и 5-ГТ₂-рецепторов (Olivier et al, 1990). В настоящее время проводятся исследования по оценке эффективности этих средств у людей. Если такие препараты способны ослаблять агрессивность, то, вероятно, они будут оказывать и антидепрессивное действие у больных с "депрессией, связанной с серотонином".

Гипотеза о том, что "депрессия, связанная с серотонином" является, по сути, не аффективным расстройством, а нарушением способности управлять чувством тревоги и агрессивностью, в настоящее время приобрела вполне конкретные очертания и может быть использована при создании новых антидепрессантов.

❶ Обсуждение

1. Депрессия - это синдром, совокупность множества психопатологических проявлений, среди которых основными считаются нарушения настроения. Такой подход к депрессии, несомненно, нуждается в пересмотре. Так, при некоторых формах депрессии (возможно, обусловленных дисфункцией серотонинергической системы) на первый план выступают нарушения способности управлять тревогой и агрессивностью, а изменения настроения носят вторичный характер. Ниже приводятся данные, подтверждающие эту гипотезу.

- **Психопатологические особенности.** У многих больных первыми проявлениями депрессивного эпизода являются враждебность и тревожность, а не подавленное настроение. В клинической практике лечение больных с депрессией часто начинают с трициклических антидепрессантов, и только через некоторое время назначают препараты, улучшающие настроение. Тревожность при депрессии тесно коррелирует с проявлениями внутренней и внешней агрессивности.

- **Биологические особенности.** У многих больных с депрессией снижена активность серотонинергических систем. Нормализация функций этих систем позволяет уменьшить риск рецидивов депрессии. Следовательно, нарушения обмена серотонина - это важный этап в патогенезе депрессии. Снижение концентрации 5-ГИ-УК в СМЖ больных с депрессией коррелирует с повышенной тревожностью и агрессивностью. По-видимому, основным психопатологическим элементом этой формы депрессии является нарушение способности управлять чувством тревоги и агрессивностью.

- **Психофармакологические данные.** При лечении больных с некоторыми формами тревожных расстройств эффективны препараты, оказывающие специфическое действие на серотонинергические системы организма. В то же время, эти соединения могут не обладать антидепрессивными свойствами (или быть неэффективными при определенных формах депрессии). Аналогичные данные получены и при изучении лекарственных средств, ослабляющих агрессивность. Таким образом, ослабление

тревожности и агрессивности может способствовать улучшению клинической картины во время депрессивного эпизода.

2. Истинная причина нарушений в серотонинергической системе при депрессии остается невыясненной. Неизвестно также, какие препараты, избирательно действующие на обмен серотонина, способны нормализовать активность этой системы. В таких исследованиях определенную пользу могут принести методы компьютерной томографии, медикаментозные методы лечения с использованием агонистов и антагонистов серотонина, специфичных к разным типам 5-ГТ-рецепторов. В настоящее время такие препараты разработаны, но их использование при проведении экспериментальных исследований на людях сопряжено с непреодолимыми трудностями.

3. Я предполагаю, что некоторые формы депрессии следует относить не к аффективному, а к тревожно-агрессивному расстройству. Эта гипотеза способна привлечь внимание не только обитателей интеллектуальной башни из слоновой кости, проводящих время в уединенных размышлениях о природе вещей. Здесь, на мой взгляд, уместна аналогия с воспалением легких. Самый неприятный и раздражающий симптом при пневмонии - это длительный кашель. В этом случае кашель вторичен и противокашлевые средства никак не влияют на течение пневмонии. Если при некоторых формах депрессии подавленное настроение представляет собой такое же вторичное проявление заболевания, то проводимое лечение будет носить исключительно симптоматический характер. Я вовсе не хочу сказать, что подавленное настроение - это всего лишь "депрессивный кашель". Но я настаиваю на необходимости изучения "взвешенного вклада" каждого из психопатологических компонентов в общий депрессивный синдром. Такой подход позволит нам лучше понять природу депрессии и, несомненно, облегчит поиск новых антидепрессантов. Исследования в этой области стали возможны с появлением препаратов, способных специфически воздействовать как на отдельные патогенетические механизмы, так и на отдельные психопатологические симптомы депрессии.

Заключение

Нарушение обмена серотонина (уменьшение концентрации 5-ГИУК в СМЖ), в целом, неспецифично для какого-то определенного синдрома или нозологической формы депрессии. Скорее оно связано с такими психическими компонентами депрессии, как повышенная тревожность и агрессивность. Возможно, что нарушения в серотонинергической передаче играют главную роль в развитии определенной формы депрессии. При такой депрессии, называемой "депрессией, связанной с серотонином", основными психопатологическими нарушениями будут повышенная тревожность и агрессивность, а подавленное настроение - вторичным проявлением.

Основываясь на этой гипотезе, можно предположить, что препараты с анксиолитическим действием и/или лекарственные средства, ослабля-

ющие агрессивность, будут также обладать свойствами антидепрессантов (по крайней мере, при "депрессии, связанной с серотонином").

Изучение "взвешенного вклада" каждого из психопатологических компонентов в общий депрессивный синдром позволит нам лучше понять природу депрессии и, несомненно, облегчит поиск новых антидепрессантов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Apter A, van Praag HM, Plutchik R, Sevy S, Korn M, Brown SL. Interrelationships among anxiety, aggression, impulsivity, and mood: a serotonergically linked cluster. *Psychiatry Res.* 1990; 32: 191-199.
2. Arango V, Emsberger P, Marzuk PM, et al. Autoradiographic demonstration of increased serotonin 5-HT₂ and beta-adrenergic receptor binding sites in the brain of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry.* 1990; 47: 1038-1047.
3. Arora RC, Meltzer HY. Increased serotonin (5-HT₂) receptor binding as measured by H-lysergic acid diethylamide ('H-LSD) in the blood platelets of depressed patients. *Life Sci.* 1989; 44: 735-734.
4. Asberg M, Traskman L, Thoren P. 5-HIAA in the cerebrospinal fluid; a biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiatry.* 1976; 33: 1193-1197.
5. Asberg M, Nordstrom P, Traskamn-Bendz L. Biological factors in suicide. In: Roy A, ed. *Suicide*. Baltimore; Williams and Wilkins; 1986.
6. Asberg M, Schalling D, Traskamn-Bendz L, Wagner A. Psychobiology of suicide, impulsivity and related phenomena. In: Meltzer HY, ed. *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. New York: Raven Press; 1987.
7. Brown SL, van Praag HM. *The Role of Serotonin in Psychiatric Disorders*. New York: Brunner Mazel; 1991.
8. Charney DS, Woods SW, Goodman WK, Heninger GR. Serotonin function in anxiety. II. Effects of the serotonin agonist MCPP in panic disorder patients and healthy subjects. *Psychopharmacol.* 1987; 92: 14-24.
9. Coccaro EF. Central serotonin and impulsive aggression. *Br J Psychiatry.* 1989; 155 (8): 52-62.
10. Coccaro EF, Astill JL, Herbert JL, Schut AG. Fluoxetine treatment of impulsive aggression in DSM-III-R personality disorder patients. *J Clin Psychopharmacol.* 1990; 10: 373-375.
11. Cornelius JR, Solott PH, Perel JM, Ulrich RF. A preliminary trial of fluoxetine in refractory borderline patients. *J Clin Psychopharmacol.* 1991; 11: 116-120.
12. Den Boer JA, Westenberg HG, Kamerbeek WD, Verhoeven WM, Kahn RS. Effect of serotonin uptake inhibitors in anxiety disorders: a double-blind comparison of clomipramine and fluvoxamine. *Int Clin Psychopharmacol.* 1987; 2: 21-32.
13. Den Boer JA, Westenberg HG. Effect of a serotonin and nora-drenaline uptake inhibitor in panic disorder; a double-blind comparative study with fluvoxamine and maprotiline. *Int Clin Psychopharmacol.* 1988; 3: 59-74.
14. Evans L, Kenardy J, Schneider P, Hoey H. Effect of a selective serotonin uptake inhibitor in agoraphobia with panic attacks. A double-blind comparison of zimeldine, imipramine and placebo. *Acta Psychiatr Scand.* 1986; 73: 49-53.
15. Fava GA, Grandi S, Canestrari R, Molnar G. Prodromal symptoms in primary major depressive disorder. *J Affect Disord.* 1990; 19: 149-152.
16. Gonzalez-Heydrich J, Peroutka SJ. Serotonin receptor and reuptake sites: pharmacological significance. *J Clin Psychiatry.* 1990; 61 (4): 5-12.
17. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic Depressive Illness*. New York: Oxford University Press; 1990.
18. Kahn RS, Westenberg HJM. 5-Hydroxytryptophan in the treatment of anxiety disorders. *J Affect Disord.* 1985; 8: 197-200.
19. Kahn RS, Wetzler S, van Praag HM, Asnis GM. Behavioral indications for serotonin receptor hypersensitivity in panic disorder. *Psychiatry Res.* 1988a; 25: 101-104.
20. Kahn RS, Wetzler S, van Praag HM, Asnis GM. Neuroendocrine evidence for 5-HT receptor hypersensitivity in patients with panic disorder. *Psychopharmacol.* 1988b; 96: 360-364.
21. Kahn RS, Kalus O, Wetzler S, Cahn W, Asnis GM, van Praag HM. Effects of serotonin antagonists on m-chlorophenylpiperazine mediated responses in normal subjects. *Psychiatry Res.* 1990; 33: 189-198.
22. Kahn RS, Wetzler S, Asnis GM, Papolos D, van Praag HM. Serotonin receptor sensitivity in major depression. *Biol Psychiatry.* 1990a; 28: 358-362.
23. Kahn RS, Wetzler S, Asnis GM, Suckow RF, van Praag HM (1990b). The effects of m-chlorophenylpiperazine in normal subjects: a dose response study. *Psychopharmacol.* 1990b; 100: 339-344.
24. Kalus O, Wetzler S, Kahn RS, Asnis GM, van Praag HM. A dose-response-study of intravenous m-chlorophenylpiperazine in normal subjects. *Psychopharmacol.* 1992; 106: 388-390.
25. Katz MM, Koslow SH, Maas JW, et al. Identifying the specific clinical actions of amitriptyline: interrelationships of behaviour, affect and plasma levels in depression. *Psychol Med.* 1991; 21: 599-611.
26. Mann JJ, Arango V, Marzuk PM, Theccanat S, Reis DJ. Evidence for the 5-HT hypothesis of suicide. A review of post-mortem studies. *Br J Psychiatry.* 1989; 155: 7-14.
27. Markowitz PI. Effect of fluoxetine on self-injurious behavior in the developmentally disabled: a preliminary study. *J Clin Psychopharmacol.* 1992; 12: 27-31.

28. Morand C, Young JN, Ervin FR. Clinical response of aggressive schizophrenics to oral tryptophan. *Biol Psychiatry*. 1983; 18: 576-578.
29. Mueller EA, Murphy DL, Sunderland T. Further studies of the putative serotonin agonist m-chlorophenylpiperazine. Evidence for a serotonin receptor mediated mechanism of action in humans. *Psychopharmacol*. 1988; 89: 388-391.
30. Ninan PT, van Kammen DP, Scheinin M, Linnoila M, Bunney WE, Goodwin FK. CSF 5-hydroxyindoleacetic acid levels in suicidal schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 1984; 141: 566-569.
31. Nystrom C, Hallstrom T. Double-blind comparison between a serotonin and a noradrenaline reuptake blocker in the treatment of depressed outpatients. *Acta Psychiatr Scand*. 1985; 72: 6-15.
32. Olivier B, Mos J, Hartog J, Rasmussen D. Serenics. *Drug News Perspect*. 1990; 3: 261-271.
33. Pandey GN, Pandey SC, Janicak PG, Marks RC, Davis JM. Platelet serotonin-2 receptor binding sites in depression and suicide. *Biol Psychiatry*. 1990; 28: 215-222.
34. Robinson DS, Alms DR, Shrotriya RC, Messina M, Wickramaratne P. Serotonergic anxiolytics and treatment of depression. *Psychopathology*. 1989; 22 (2): 27-36.
35. Rodgers RJ, Cooper JY. *6-HT⁺ Agonists, 5-HT, Antagonists and Benzodiazepines*. London: Wiley; 1991.
36. Roy A, Dejong J, Linnoila M. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites and suicidal behavior in depressed patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1989; 46: 609-612.
37. Schneier FR, Uebowitz MR, Davies SO, et al. Fluoxetine in panic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1990; 10: 119-121.
38. Sheehan DV, Zak JP, Miller Jr JA, Fanous BS. Panic disorder: The potential role of serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry*. 1988; 49: 30-36.
39. Stockmeyer CA, Meltzer HY. Beta adrenergic receptor binding in frontal cortex of suicide victims. *Biol Psychiatry*. 1989; 29: 183-191.
40. Traskman L, Asberg M, Bertilsson L, Sjostrand L. Monoamine metabolites in CSF and suicidal behavior. *Arch Gen Psychiatry*. 1981; 38: 633-636.
41. Valzelli L. *Psychobiology of Aggression and Violence*. New York; Raven Press. 1981.
42. van Praag HM. Significance of biochemical parameters in the diagnosis, treatment and prevention of depressive disorders. *Biol Psychiatry*. 1977; 12: 101-131.
43. van Praag HM. CSF 5-HIAA and suicide in non-depressed schizophrenics. 1983a; 2: 977-978.
44. van Praag HM. In search of the mode of action of antidepressants: 5-HT/tyrosine mixtures in depressions. *Neuropharmacology*. 1983b; 22: 433-440.
45. van Praag HM. Serotonergic mechanisms and suicidal behavior. *Psychiatr Psychobiol*. 1988; 3: 335-346.
46. van Praag HM. Serotonergic dysfunction and aggression control. *Psychol Med*. 1991; 21: 15-19.
47. van Praag HM. *Make Believes in Psychiatry or the Perils of Progress*. New York: Brunner Mazel; 1992.
48. van Praag HM, Korf J. Endogenous depressions with and without disturbances in the 5-hydroxytryptamine metabolism: a biochemical classification? *Psychopharmacology*. 1971; 19: 148-152.
49. van Praag HM, de Haan S. Central serotonin metabolism and frequency of depression. *Psychiatry Res*. 1979; 1: 219-224.
50. van Praag HM, de Haan S. Depression vulnerability and 5-hydroxytryptophan prophylaxis. *Psychiatry Res*. 1980; 3: 75-83.
51. van Praag HM, Lemus C. Monoamine precursors in the treatment of psychiatric disorders. In: Wurtman RJ, Wurtman JJ, eds. *Nutrition and the Brain*. New York: Raven Press. 1986; 7: 89-138.
52. van Praag HM, Uleman AM, Spitz JC. The vital syndrome interview. A structured standard interview for the recognition and registration of the vital depression symptom complex. *Psychiatr Neural Neurochir*. 1965; 68: 329-346.
53. van Praag HM, Korf J, Puite J. 5-Hydroxyindoleacetic acid levels in the cerebrospinal fluid of depressive patients treated with probenecid. *Nature*. 1970; 225: 1259-1260.
54. van Praag HM, Korf J, Lakke JPWF, Schut T. Dopamine metabolism in depression, psychoses and Parkinson's disease: the problem of the specificity of biological variables in behaviour disorders. *Psychol Med*. 1975; 5: 138-146.
55. van Praag HM, Kahn RS, Asnis, et al. Denosologization of biological psychiatry or the specificity of 5-HT disturbances in psychiatric disorders. *J Affect Disord*. 1987; 13: 1-8.
56. van Praag HM, Asnis GM, Kahn RS, et al. Monoamines and abnormal behavior. A multi-aminergic perspective. *Br J Psychiatry*. 1990; 157: 723-734.
57. Volavka J, Crowner M, Brizer D, Convit A, van Praag HM, Suckow RF. Tryptophan treatment of aggressive psychiatric inpatients. *Biol Psychiatry*. 1990; 28: 728-732.
58. Wickham EA, Reed JV. Lithium for the control of aggressive and self-mutilating behavior. *Int Clin Psychopharmacol*. 1987; 2: 181-190.

Dan J. Stein, MB, (left)

Eric Hollander, MD,



Биологические маркеры депрессии и тревожных расстройств

Donald F. Klein, MD,

Department of Psychiatry
College of Physicians and Surgeons,
Columbia University,
and the New York State Psychiatric
Institute,
722 West 168 Street,
New York, NY 10032,

этой статье будут представлены современные данные о наиболее характерных биологических маркерах эффективных и тревожных расстройств. Аффективные и тревожные расстройства - это две большие группы психических заболеваний, каждая из которых включает несколько самостоятельных нозологических единиц. Мы ограничимся обсуждением большой депрессии (в МКБ-10 - тяжелый депрессивный эпизод), панического расстройства, социофобии и невроза навязчивых состояний (в МКБ-10 и DSM-IV - обсессивно-компульсивного расстройства). Используемые в настоящее время методы физикальных и лабораторных исследований позволяют выявить, какие биологические изменения характерны для этих психических расстройств (биологические маркеры). Важную роль при этом играет оценка физиологических параметров активности вегетативной нервной системы, исследования активности нейроэндокринных систем в динамике, измерения концентрации и активности различных медиаторов центральной и периферической нервной системы, поведенческие и нейроэндокринные реакции при проведении фармакологических проб, методы компьютерной томографии головного мозга, генетические исследования и пр. В этой статье основное внимание мы уделим результатам последних нейробиологических исследований аффективных и тревожных расстройств.

Большая депрессия

В. Кеннон (W. B. Cannon, 1871-1945, амер. физиолог) впервые показал, что гормоны коры надпочечников участвуют в развитии приспособительных реакций организма на стресс. Вскоре после этого начались интенсивные исследования особенностей функционирования

В

гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) у больных с психическими расстройствами. Показано, что в отличие от здоровых лиц, в моче и плазме крови больных с депрессией повышено содержание 17-оксикортикостероидов. Кроме того, измерения уровня кортизола в крови больных во время и после депрессивного эпизода свидетельствуют о связи этого расстройства с нарушениями синтеза глюкокортикоидных гормонов.¹ Впоследствии для оценки активности ГГНС у больных с депрессией стали использовать дексаметазон-тест (ДТ).

Однако этот метод имеет определенные недостатки и ограничения. Так, патологический ДТ может наблюдаться не только при психических расстройствах, но и при различных соматических и неврологических заболеваниях. Тем не менее, патологический ДТ остается в настоящее время одним из наиболее хорошо изученных биологических маркеров депрессии.

При большой депрессии чувствительность ДТ ниже (около 45%), чем при психотической форме депрессии (65%). Этот метод позволяет с высокой вероятностью отличить больных с депрессией от здоровых лиц (90%), но его специфичность при дифференциальной диагностике большой депрессии с другими психическими расстройствами не превышает 75%. Кроме того, ДТ оказывается мало информативен для прогноза эффективности проводимого лечения.²

Проведен ряд исследований по оценке активности других нейроэндокринных систем у больных с депрессией. Так, содержание тироксина и трийодтиронина в сыворотке крови больных с депрессией находится в пределах нормы, но у них нередко наблюдают увеличе-

ние концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) и появление антитиреоидных антител. Примерно у 25% больных с большой депрессией снижена секреция ТТГ в ответ на введение тиролиберина. Однако патологический тиролиберинотест также нельзя считать специфичным для депрессии.³

Ранее было показано, что прием резерпина, который уменьшает содержание норадреналина в ЦНС и периферических нервных окончаниях, может вызвать депрессивный приступ. С другой стороны, при лечении больных с депрессией эффективны ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), препятствующие разрушению моноаминов и тем самым увеличивающие их содержание в ЦНС. Как следствие, была выдвинута гипотеза, объясняющая развитие депрессии низкой концентрацией одного или нескольких моноаминов - норадреналина или серотонина в синаптической щели.

Известно, что у больных с депрессией снижено содержание в моче метаболита норадреналина - 3-метокси-4-гидроксифенилглицерина (МГФГ), при этом на фоне проводимого лечения его концентрация увеличивается до нормальных значений. Более того, по данным одного исследования, низкий уровень МГФГ позволяет заранее предсказать эффективность лечения трициклическими антидепрессантами, способными тормозить обратный захват норадреналина.⁴ Результаты других исследований указывают, что у больных с депрессией снижена секреция соматотропного гормона (СТГ) в ответ на введение α -адреностимулятора клонидина. Так как у больных с депрессией сохранен нормальный ответ на агонисты дофамина (например, на апо- * морфин, который усиливает секрецию СТГ), можно предположить, что для этого психического расстройства характерно снижение чувствительности (Хз-адренорецепторов).⁵

У некоторых категорий больных с депрессией снижено содержание метаболита серотонина 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в спинномозговой жидкости. Например, снижение уровня 5-ГИУК в СМЖ выявлено у больных, пытавшихся покончить с собой.⁶

Результаты, полученные при исследованиях обратного захвата серотонина или при оценке связывания α -имипрамина тромбоцитами (характеристика мест обратного захвата), также свидетельствуют о нарушениях серотонинергической передачи у больных с депрессией.¹ При исследованиях роли серотонинергической системы в развитии депрессии нередко используют различные нагрузочные пробы. Так, у больных с депрессией снижена секреция СТГ и пролактина в ответ на введение соответствующего 5-гидрокситриптофана (предшественника серотонина) и фенфлурамина (стимулятора выброса и ингибитора обратного захвата серотонина).⁷

В то же время, результаты большинства исследований указывают на то, что развитие депрессии нельзя объяснить только низким содержанием серотонина или норадреналина. В дальнейшем мы представим данные о том, что нарушения серотонинергической или норадренергической передачи характерны не только для большой депрессии, но и для ряда других психических расстройств. Несомненно, что у

больных с депрессией нарушена функциональная активность ряда медиаторных систем. Однако нельзя исключить, что наибольшее значение при депрессии имеет не само увеличение или снижение активности этих систем, а неспособность координировать и регулировать их работу.^{8,9} Необходимы дополнительные исследования, которые позволят выяснить причины нарушения функциональной активности моно-аминергических систем, а также определить, какие из этих нарушений специфичны для большой депрессии.

Существуют и другие, не биохимические маркеры депрессии. Так, одним из первых описанных симптомов депрессии были нарушения сна. При ЭЭГ исследовании во сне у больных с депрессией можно выявить нарушение продолжительности отдельных фаз сна: укорочение фазы медленного сна, повышение удельного веса быстрого сна, короткий латентный период быстрого сна. С другой стороны, эти нарушения могут быть следствием перевозбуждения и нередко наблюдаются при других психических расстройствах.¹

Нельзя ли объединить все эти разнородные биологические маркеры депрессии? Проведено много исследований, в которых авторы пытались выяснить, как различные маркеры связаны между собой. Например, Gold с коллегами предположили, что у больных с депрессией система кортикотропин-релизинг-фактора (кортиколиберина) и норадренергическая система голубоватого места продолговатого мозга усиливают активность друг друга. Эти системы играют решающую роль в развитии приспособительных реакций организма на стресс, причем некоторые из этих реакций напоминают хронические симптомы большой депрессии. Более того, результаты ряда исследований показали вовлеченность этих структур в развитие данного психического расстройства. С другой стороны, остается неясным, специфичны ли нарушения в этих системах и структурах для депрессии.

Schatzberg с коллегами предложили другую гипотезу развития депрессии, объединяющую нейроэндокринные и медиаторные системы.¹¹ По их мнению, психотические проявления у больных с депрессией обусловлены увеличением содержания дофамина в структурах головного мозга под действием глюкокортикоидных гормонов. Подтверждением этого могут служить данные, полученные при исследованиях роли глюкокортикоидов в развитии депрессии и их влиянии на активность дофаминергических систем.

Будущие исследования должны выяснить, насколько специфичны эти механизмы действия именно для психотической формы депрессии.

Паническое расстройство

Многие из перечисленных выше исследований проводились также у больных с паническими расстройствами, причем их результаты нередко совпадали с данными, полученными у больных с депрессией. Так, для некоторых больных с паническим расстройством характерен патологический ДТ, у них наблюдаются нарушения метаболизма тиреоидных гормонов, снижена секреция СТГ в ответ на введение

клонидина, нарушен обратный захват серотонина тромбоцитами.¹² Такое сходство может быть следствием неспецифических стрессовых реакций, характерных для этих двух психических расстройств. Действительно, оценка физиологических параметров (частоты сердечных сокращений, артериального давления, данные гальванопальпации и других методов исследования симпатической нервной системы) свидетельствует о вегетативных нарушениях у больных с высоким уровнем тревоги.¹³

С другой стороны, некоторые биологические нарушения наблюдаются только при большой депрессии и отсутствуют при паническом расстройстве. У больных с паническим расстройством, например, отсутствует уменьшение продолжительности латентного периода быстрого сна, и лишение сна, оказывающее выраженное временное антидепрессивное действие, неэффективно при лечении больных с паническим расстройством. Соответственно, некоторые нарушения, выявляемые при физикальном обследовании и при проведении инструментальных исследований, характерны для больных с паническим расстройством, но не депрессией. Например, при паническом расстройстве гораздо чаще, чем при других психических заболеваниях, диагностируют пролапс митрально-го клапана (по некоторым данным - в 25-50% случаев). Результаты позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) свидетельствуют, что для больных с паническим расстройством характерны нарушения в области парагиппокам-пальной извилины головного мозга.¹⁴ Эти предварительные данные позволяют предполагать, что в развитии панического расстройства важную роль могут играть системы, не участвующие в общих стрессовых реакциях организма. Не исключено, что нарушения в функционировании этих систем можно рассматривать как биологический маркер панического расстройства.¹²

При исследовании нейробиологических нарушений у больных с паническим расстройством наиболее информативными оказываются результаты фармакологических проб. По данным одного из контролируемых исследований, инфузия больным с паническим расстройством 0,5 М рацемического раствора лактата натрия увеличивает у них частоту приступов паники на 50-70%. Возникающие при этом панические эпизоды феноменологически неотличимы от обычных приступов. Кроме того, инфузия лактата натрия провоцирует панические приступы у 50% больных с депрессией, имевших в анамнезе указания на паническое расстройство. С другой стороны, приступы паники при проведении этой пробы наблюдаются у менее чем 10% здоровых лиц, больных с социофобией или обсессивно-компульсивным расстройством. Наконец, эффективная медикаментозная терапия как трициклическими антидепрессантами, так и препаратами бензодиазепинового ряда полностью предотвращала возникновение панических приступов на фоне инфузии лактата натрия.¹²

Механизм возникновения панических приступов на фоне инфузии лактата остается неясным. По мнению German et al,¹⁵ лактат натрия распадается в организме сначала до

бикарбо

ната, а затем до СОг, который, проникая через гематоэнцефалический барьер, стимулирует хеморецепторы продолговатого мозга. Действительно, ингаляция 5% СОд больным с паническим расстройством вызывала у них очередной приступ паники. У здоровых лиц и у больных с другими тревожными расстройствами такой эффект отсутствовал. Однако German с коллегами отметили, что приступ может вызывать не только лактат натрия или СОд, но и d-лактат, не метаболизирующийся в организме. Klein¹⁶ полагает, что во время асфиксии в головном мозге резко увеличивается концентрация лактата, что и приводит к возникновению у больных страха задохнуться. Аналогичное действие может оказывать введение экзогенного лактата, провоцируя при этом панический приступ.

Приступы паники у больных с паническим расстройством могут вызывать и другие соединения, причем некоторые из них оказывают анксиогенное действие у здоровых людей. К ним относятся, например, антагонист альфа-2-адренорецепторов йохимбин, агонист серотонина метилхлорфенилпиперазин, антагонисты бензодиазепина и кофеин.

Панический приступ, провоцируемый этими соединениями, отличается от типичных панических приступов (или приступов, вызываемых инфузией лактата или ингаляцией СО₂) тем, что в крови больных увеличивается содержание кортизола.¹⁶ Однако выброс кортизола более характерен для клинически значимой тревоги ожидания, а не спонтанных панических приступов. Исследования биологических маркеров панических расстройств должны быть

продолжены в будущем, и нам, по-видимому, удастся выявить биологические механизмы, специфичные только для панического приступа. Так, недавно были опубликованы результаты исследований, в которых для проведения дифференциального диагноза между паническим расстройством и тревожным неврозом были использованы результаты фармакологических проб.

Известно, что во время проведения фармакологических проб активируются три нейромедиаторные системы ствола головного мозга (хеморецепторы продолговатого мозга, норадренергическая система голубоватого места и серотонинергическая система ядер шва). Эти системы тесно взаимосвязаны. Так, серотонинергическая система угнетает дыхательный центр, активирующийся в присутствии СОг, а хеморецепторы продолговатого мозга и ядра шва иннервируют голубоватое место продолговатого мозга. Фармакологические пробы, проводимые больным с паническим расстройством исходно и на фоне лечения селективными препаратами, позволят выяснить, какую роль играет каждый из отделов ствола головного мозга в развитии этого психического заболевания.

Социальная фобия

У лиц, страдающих социофобией, в отличие от больных с паническими расстройствами, инфузия лактата натрия или ингаляция СОг не приводит к возникновению панического приступа или выраженной тревожности.¹² Исследования биологических маркеров социофобии показывают, что для этих больных хара-

ктерно ситуационное состояние тревоги, сопровождающееся увеличением частоты сердечных сокращений и повышением артериального давления. Эти вегетативные симптомы сохраняются у больных с социофобией до тех пор, пока ситуация не изменится. В аналогичной обстановке у здоровых людей все вегетативные проявления постепенно исчезают. Кроме того, в этом состоянии у некоторых больных с социофобией наблюдается значительное увеличение концентрации адреналина в крови.¹²

Увеличение частоты сердечных сокращений характерно и для больных с простыми фобиями. Однако у больных с боязнью крови увеличение частоты сердечных сокращений сменяется брадикардией, развивается артериальная гипотония и в некоторых случаях наступает обморок. Эти проявления, вероятно, можно рассматривать как защитную реакцию организма, направленную на ограничение физической активности и предотвращение кровопотери. Согласно предварительным данным, простые фобии, в отличие от панического расстройства или социофобии, сопровождаются активацией многих систем организма. Кроме того, при простой фобии больной не испытывает явной тревоги или дискомфорта, если не сталкивается с устрашающим объектом (как при социофобии или агорафобии). Простые фобии можно отнести к подсознательным защитным реакциям типа борьбы и бегства, развивающимся на предъявление известного устрашающего раздражителя.

4

Обсессивно-компульсивное расстройство

Многие из перечисленных выше биологических маркеров были исследованы также у больных с обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР). Так, у некоторых больных с ОКР наблюдается патологический дексамета-зоновый тест и короткий латентный период быстрого сна при ЭЭГ. Полагают, что такие нарушения могут быть не связаны с сопутствующей депрессией.¹² Ранее было показано, что ингибиторы обратного захвата серотонина более эффективны у больных с ОКР, чем ингибиторы обратного захвата норадреналина. Эти данные послужили основой ряда исследований по оценке нарушений серотонинергических систем у больных с ОКР. Оказалось, что, по крайней мере, у части больных в СМЖ повышена концентрация 5-ГИУК, которая постепенно снижается на фоне эффективного лечения ингибиторами обратного захвата серотонина.¹⁸ Связь серотонинергических систем с ОКР была впоследствии подтверждена в исследованиях, при проведении которых использовали специальные фармакологические пробы. Так, по данным двух исследований на фоне приема агониста серотонина метилхлорфенилпиперазина (0,5 мг/кг, перорально) у больных с ОКР достоверно (по сравнению со здоровыми лицами) увеличилась выраженность навязчивых идей. С другой стороны, стимулятор выброса и неселективный ингибитор обратного захвата серотонина фенфлу-рамин таким эффектом не обладал. Эти данные позволяют предполагать, что симптомы ОКР могут быть опосредованы только одним,

специфичным типом рецепторов серотонина. Важную роль при этом играют способ введения и доза препарата: при внутривенном введении метилхлорфенилпиперазина в дозе, составляющей 1/5 от пероральной, у больных с ОКР изменение поведения не наблюдается.¹⁸

Усугубление симптоматики на фоне приема агониста серотонина свидетельствует, что при ОКР может быть повышена активность определенных типов серотониновых рецепторов. Так, введение метилхлорфенилпиперазина не сопровождалось развитием поведенческих и нейроэндокринных реакций, если больные длительное время получали лечение кломипрамином и флуоксетином. Возможно, что при эффективном лечении больных с СКР происходит частичная десенситизация серотониновых рецепторов.¹⁸

Согласно результатам фармакологических проб, у больных с СКР нарушена активность и других медиаторных систем. Например, на фоне внутривенного введения клонидина у больных с ОКР временно улучшается симптоматика заболевания, что может свидетельствовать о вовлеченности норадренергических систем в развитие этого тревожного расстройства. По данным ряда авторов, L-ДОФА усиливает симптомы ОКР, а при лечении некоторых больных положительный эффект оказывают ингибиторы дофамина. Тем не менее, результаты фармакологических исследований свидетельствуют, что назначение больным с ОКР d-амфетамина и метилфенидата (стимулирующих выброс моноаминов, в том числе - дофамина) не приводит к обострению заболевания.

Некоторые исследования были посвящены поиску нейроанатомического субстрата обсессивно-компульсивного расстройства. Давно известно, что при неврологических расстройствах, обусловленных дегенерацией базальных ядер или поражением лобных долей, могут наблюдаться симптомы ОКР. Более того, для эффективного лечения больных с ОКР успешно применяли хирургические операции по прерыванию замкнутых нейронных контуров между орбитальными отделами лобной доли и таламусом.

Широкое применение методов компьютерной и магнитно-резонансной томографии, однофотонной эмиссионной и позитронной томографии позволили получить новые данные о вовлеченности нейронных контуров орбитальных отделов лобной доли и базальных ядер в развитие ОКР.¹⁹

Исследования, проведенные нашей группой, показали, что при оценке гетерогенных проявлений ОКР большое значение могут иметь легкие неврологические симптомы. Так, многочисленные легкие неврологические симптомы коррелирует с наличием у данного больного выраженных навязчивостей и апраксихических расстройств. Нередко при проведении КТ у таких больных удается выявить увеличение желудочков мозга, а по результатам биохимических исследований, у них снижен ответ на ингибиторы обратного захвата серотонина.^{20,22} Эти работы нуждаются в продолжении, но совершенно ясно, что оценка различных биологических показателей у больных с ОКР может найти широкое применение в клинической практике.

Заключение

В настоящее время диагностика аффективных и тревожных расстройств основана на анализе характерных клинических симптомов, а не на результатах физикальных или лабораторных исследований. Поиск чувствительных и специфичных биологических маркеров, которые можно использовать при дифференциальной диагностике психических расстройств, остается задачей будущего. Однако результаты таких исследований представляют определенный интерес уже сегодня. Выявление биологических

маркеров аффективных и тревожных расстройств позволяет лучше понять патогенез этих заболеваний и в некоторых случаях предсказать эффективность проводимого лечения. В предполагаемых исследованиях должны применяться не только фармакологические методы или клинические способы оценки эффективности лечения, но и компьютерная томография, а также методы генетического анализа, что еще больше приблизит нас к пониманию особенностей развития и течения аффективных и тревожных расстройств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rothschild AJ. Biology of depression. *Мед. Clln North Am.* 1988; 72: 765-790.
2. Arana GW, Baldessarini RJ, Ornstein M. The dexamethasone suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry. *Arch Gen Psychiatry.* 1985; 42: 1193-1204.
3. Loosen PT, Prange AJ Jr. Serum thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in psychiatric patients: a review. *Am J Psychiatry.* 1982; 139: 405-416.
4. Schildkraut JJ, Schatzberg AF, Orsulak PJ, et al. Biological discrimination of subtypes of depression. In: Davis JM, Maas JW, eds. *The Affective Disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1983: 31-51.
5. Siever L, Insel T, Uhde T. Noradrenergic challenges in the affective disorders. *J Clln Psychopharmacol.* 1981; 1: 193-206.
6. Kalin NH, Risch SC, Murphy DL. Involvement of the central serotonergic system in affective illness. *J Clin Psychopharmacol.* 1981; 1: 232-237.
7. Stein DJ, Stanley M. Serotonin and suicide. In: Masters R, ed. *The Neurotransmitter Revolution*. University of Southern Illinois. In Press.
8. Klein DF, Davis JM. *Diagnosis and Drug Treatment of Psychiatric Disorders*. Baltimore, Williams & Wilkins; 1969.
9. Siever LJ, Davis KL. Overview: toward a dysregulation hypothesis of depression. *Am J Psychiatry.* 1985; 142: 1017-1031.
10. Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP. Clinical and biochemical manifestations of depression: Relation to the neurobiology of stress (Part II). *New Engl J Med.* 1988; 319: 413-420.
11. Schatzberg AF, Rothschild AJ, Langlais PJ, Bird ED, Cole JO. A corticosteroid/dopamine hypothesis for psychotic depression and related states. *J Psychiatr* lies. 1985; 19: 57-64.
12. Hollander E, Levin AP, Liebowitz MR. Biological tests in the differential diagnosis of anxiety disorders. In: Ballenger JC, ed. *Clinical Aspects of Panic Disorder*. Wiley-Liss; 1990: 31-46.
13. Cameron OG, Nesse RM. Systemic hormonal and physiological abnormalities in anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology.* 1988; 13: 287-307.
14. Reiman EM. The quest to establish the neural substrates of anxiety. *Psychiatr Clin North Am.* 1988; 11: 295-307.
15. German JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, Stein J. A neuroanatomical hypothesis of panic disorder. *Am J Psychiatry.* 1989; 146: 148-161.
16. Klein DF. False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions. *Arch Gen Psychiatry.* In press.
17. Hollander E. Cortisol and sodium lactate-induced panic. *Arch Gen Psychiatry.* 1989; 46: 135-140.
18. Hollander E, DeCaria C, Liebowitz MR. Biological aspects of obsessive-compulsive disorder. *Psych Ann.* 1989; 19: 80-87.
19. Baxter LR, Schwartz JM, Guze BH, Bergman K, Szuba MP. Neuroimaging in obsessive-compulsive disorder: seeking the mediating neuroanatomy. In: Jenike MA, Baer L, Minichiello WE, ed. *Obsessive-Compulsive Disorders: Theory and Management (2nd ed)*. Chicago, Year Book Medical Publishers; 1990: 167-188.
20. Hollander E, Schiffan E, Cohen B, et al. Signs of central nervous system dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1990; 47: 27-32.
21. Hollander E, DeCaria C, Saoud J, Klein DF, Liebowitz MR. Neurological soft signs in obsessive-compulsive disorder (in reply). *Arch Gen Psychiatry.* 1991; 48: 278-279.
22. Stein DJ, Hollander E, Chan S, DeCaria CM, Liebowitz MR. Computerized tomography and neurological soft signs in obsessive-compulsive disorder. Presented at the Annual Meeting of the Society for Biological Psychiatry, Washington, 1992.

Jean-Marie DANION,
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Chef du Service de Psychiatrie I

**Françoise A. KAUFFMANN-
MULLER,**
Psychologue

Département de Psychiatrie
Hôpitaux Universitaires
1, place de l'Hôpital
B.P. 426
67091 Strasbourg Cedex
FRANCE

Депрессия и память

Значительная часть работ в области современной психиатрии и психологии посвящена теоретическим и практическим аспектам взаимоотношений между познавательными и эмоциональными процессами. Значительное внимание при этом уделяется влиянию подавленного настроения на процессы памяти. Очень часто пациенты, страдающие депрессиями, жалуются на расстройства памяти, внимания, невозможность сосредоточиться и т.д. Вместе с тем было показано, что если пациент жалуется на расстройства памяти, он или она скорее всего страдает депрессией.¹⁰ Когнитивные расстройства являются характерным признаком депрессии и в связи с этим были включены в недавно пересмотренную классификацию психических заболеваний в качестве диагностического критерия депрессии. Нарушения памяти прямо коррелируют с тяжестью депрессии: чем более выражены симптомы депрессии, тем в большей степени нарушаются процессы памяти. "Эти нарушения обратимы, т.е. существуют, пока сохраняется депрессия." Некоторыми исследователями предпринимались попытки экспериментально подтвердить эти нарушения и проанализировать механизм их возникновения (см. обзоры 2, 8, 20). Были выявлены два крайних проявления этих нарушений: количественное (снижение памяти) и качественное (избирательно-тенденциозное искажение памяти).

Снижение памяти

У пациентов, страдающих депрессией, отмечаются нарушения как кратковременной (оперативной), так и долговременной памяти. Однако клиническое выявление таких расстройств в значительной степени зависит от используемых для этой цели тестов. В частности, нарушения памяти у пациентов с депрессиями легче выявляются в тестах на свободное воспроизведение, чем в тестах на узнавание,¹⁹ а также при воспоминании отдаленных событий по сравнению с недавними.¹⁷ Им также труднее вспоминать информацию, требующую значительного умственного напряжения или сложного анализа, чем очевидные, не требующие анализа факты. С другой стороны, при депрессии в первую очередь нарушается запоминание и последующее воспроизведение информации, требующей напряженной и сложной обработки, в отличие от информации, не требующей значительных умственных усилий.^{4, 16} Такой

характер нарушений памяти противоречит гипотезе о глобальном дефиците памяти при депрессии и скорее свидетельствует о том, что дефицит памяти зависит от напряжения, внимания, и сосредоточенности, которые требуются для выполнения конкретного теста. Тесты, требующие значительных усилий и сложного анализа информации, чаще не выполняются пациентами с депрессиями, в то время как выполнение тестов, направленных на автоматическое воспроизведение информации, как правило, не вызывает затруднений.^{4, 16} В общем и целом это означает, что эмоциональное состояние вызывает количественные изменения процессов памяти и мышления, в той или иной степени ограничивая умственные резервы, которые могут быть использованы при решении данной задачи.⁸

Дальнейшие исследования позволят полнее понять психофизиологические механизмы, лежащие в основе такой регуляции. Однако предав рительные данные свидетельствуют о том, что определенную роль при решении задач, связанных со значительными умственными усилиями, может играть дофаминергическая система. При депрессивных состояниях, в частности при болезни Паркинсона, нарушается выполнение тестов, требующих напряжения и сосредоточенности, а не автоматического воспроизведения. Более того, у пожилых людей выполнение сложных тестов улучшается при приеме L-дофамина, а у пациентов, страдающих депрессией, на фоне лечения D-амфетамин-ом. Эти результаты свидетельствуют о том, что выполнение сложных аналитических задач и автоматическое воспроизведение контролируется различными психофизиологическими детерминантами. Кроме того, эти данные подтверждают гипотезу о роли дофамина как в механизмах развития депрессии, так и в проявлении терапевтического эффекта антидепрессантов.

Избирательно-тенденциозное искажение памяти

Многочисленные экспериментальные исследования подтверждают наблюдения клиницистов о том, что у пациентов, страдающих депрессиями, преобладают негативные воспоминания (см. обзор 11). Эту избирательность нельзя объяснить преобладанием негативного жизненного опыта, что было убедительно показано при обследовании пациентов, для которых ха-

Депрессия и память - *J.-M. Daman et al.*

рактены значительные перепады настроения в течение дня.³ При усилении депрессии неприятные воспоминания были более частыми, а приятные, наоборот, редкими, при уменьшении депрессии это соотношение менялось на обратное, т.е. чем более выраженной была подавленность у пациента, тем больше он был склонен к негативным воспоминаниям. Таким образом, существуют два независимых, но дополняющих друг друга механизма взаимодействия между депрессией и памятью: депрессия, с одной стороны, повышает склонность больного к негативным воспоминаниям, а с другой - обостряет и подчеркивает их негативный характер. Возникает замкнутый круг: депрессия провоцирует неприятные воспоминания, а те, в свою очередь, усугубляют депрессию. Эта закономерность позволяет объяснить хронический характер течения отдельных видов депрессии.²

Хотя личные воспоминания имеют прямое отношение к строению в клиническом смысле этого слова, механизмы, лежащие в основе негативной избирательности памяти, остаются малоизученными, поскольку два основных фактора, которые предположительно имеют решающее значение для возникновения этой избирательности, а именно эмоциональная окрашенность воспринимаемой информации и настроение пациента при ее восприятии и воспроизведении, не могут произвольно изменяться. Для оценки роли эмоциональной окрашенности информации испытуемым предъявляли ряд позитивно и негативно окрашенных, а также нейтральных слов. Пациенты с депрессией запоминали больше негативных, в то время как лица в контрольной группе запоминали больше позитивно окрашенных слов. Иными словами, испытуемые лучше запоминают те слова, эмоциональная окрашенность которых совпадает в данный момент с их настроением. Это достаточно хорошо изученное явление, обозначаемое как воспроизведение, созвучное настроению, следует отличать от другого значительно более противоречивого феномена, связанного с настроением испытуемого в момент запоминания и воспроизведения, так называемого эффекта зависимости от настроения. Сущность этого феномена состоит в том, что испытуемый лучше воспроизводит информацию, если его настроение при воспроизведении совпадает с настроением при запоминании. Однако несмотря на некоторые успешные опыты, устойчивость этого феномена в настоящий момент подвергается сомнению.³

Различные теории пытались объяснить явление избирательности памяти при депрессии. Наиболее популярной является теория схем. Схема - это гармонизированные и структурные представления, организующие и упорядочивающие жизненный опыт субъекта. Они бывают как предельно конкретными, предполагающими категоризацию жизненного опыта, так и предельно абстрактными, существующими на уровне самых общих понятий, таких как "любовь", "справедливость" и т.д. Beck⁴ предположил, что у больных с депрессией преобладают негативные схемы, состоящие из негативных представлений о собственной личности, о будущем, об окружающем мире. С этой точки зре

ния депрессию можно рассматривать как психическое расстройство, при котором нарушения в эмоциональной сфере являются вторичными по отношению к первичным психическим процессам, трансформированным под влиянием чувства вины или гипертрофированного переживания собственных неудач. В свете такого подхода, негативную избирательность памяти при депрессии можно рассматривать как следствие существования негативных схем, которые организуют поступающую информацию таким образом, что она становится созвучна мрачным мыслям и чувствам больного.

Депрессия избирательно нарушает сознательное и целенаправленное воспроизведение информации

Во всех исследованиях, упоминавшихся в данной статье, использовались стандартные тесты, такие как тест на воспроизведение или распознавание. При проведении таких тестов испытуемые получали конкретные задания на воспроизведение определенной информации, усвоенной в течение специального периода обучения. Такая память, требующая сознательного и целенаправленного воспроизведения информации, называется эксплицитной памятью. Однако это не исчерпывает всех возможных способов запоминания субъектом личных переживаний. Недавно внимание исследователей привлекли экспериментальные ситуации, при которых ранее усвоенная информация воспроизводится бессознательно. Такая память была названа имплицитной, поскольку в инструкциях, получаемых испытуемым, излагалась только последовательность операций, но никоим образом не упоминалась информация, полученная*^ предшествующем периоде обучения. Наиболее изученной формой имплицитной памяти является перцепционный прайминг, т.е. облегчение выполнения задачи при помощи неявной подсказки, например, при выполнении теста на подбор слов, имеющих одинаковое начало. Испытуемому предъявляют набор слов, в числе которых, например, имеется слово DEFENCE (защита), а через несколько минут ему предлагают написать как можно больше слов, начинающихся на DEF. Как правило, испытуемые начинают именн с того слова, которое встречалось именн в предыдущем списке (в данном примере со слова DEFENCE, а не с какого-либо другого, например DEFECT). Недавно проведенные исследования, включающие пациентов с депрессией, были посвящены вопросу, распространяются ли количественные и качественные изменения памяти, выявленные ранее в эксплицитных тестах, на выполнение имплицитных задач. В обзоре, посвященном анализу полученных результатов, сделан вывод о том, что депрессия не влияет на прайминг в тестах на имплицитную память в тех условиях, при которых она нарушала выполнение задач на эксплицитную память.¹⁵ Хотя имеются и некоторые наблюдения, противоречащие данному выводу. В частности, в одном из исследований наблюдали нарушение как эксплицитной, так и имплицитной памяти, в то время как Denny&Hunt,¹⁶ Hertel&Hardin⁹ и Watkins с соавт.¹⁸ не обнаружили ослабления прайминга при депрессии; Danion с соавт.⁵

так-

же не выявили влияния депрессии на прайминг. В двух независимых работах, посвященных возможной зависимости имплицитной памяти от настроения, аналогичной той, которая была выявлена при исследовании эксплицитной памяти, был сделан вывод о том, что феномен созвучности настроению не распространяется на прайминг. Однако в обоих исследованиях отмечается незначительное усиление прайминга при использовании негативно окрашенных слов. Но поскольку в этих исследованиях использовали негативно окрашенные слова, эмоционально значимые для больных с депрессией, можно предположить, что усиление прайминга в этой ситуации отражает неспецифическую семантическую активацию этих слов, связанную с их частым употреблением. Действительно, в недавнем исследовании Danion с соавт. (принято в печать) показано, что если в тесте на подбор слов используются слова, не имеющие непосредственного отношения к депрессии, усиления прайминга не наблюдается, даже в ситуациях, когда выполнение теста на свободное воспроизведение и теста на узнавание ухудшалось как в группе больных с депрессией, так и в контрольной группе. Все эти данные убедительно свидетельствуют о том, что подавленное настро

ение нарушает сознательное и целенаправленное воспроизведение образов, не влияя на память в тех ситуациях, когда такого воспроизведения не требуется. Иными словами, перцепционный прайминг не зависит от эмоционального состояния. Однако такой вывод находится в противоречии с отмеченным некоторыми авторами усилением прайминга слов, обозначающих или непосредственно связанных с угрозой, у больных, страдающих тревожными расстройствами.¹² Это свидетельствует о том, что по крайней мере при тревожных расстройствах прайминг оказывается чувствительным к эмоциональному состоянию больного. Но и в этих случаях усиление прайминга эмоционально значимых слов может отражать неспецифическую семантическую активацию слов, связанных с тревогой и угрозой. Остается выяснить, действительно ли независимость прайминга от эмоционального состояния характерна только для больных с депрессией, или она также распространяется на другие расстройства эмоциональной сферы. Дальнейшее изучение этих вопросов с учетом особенностей эксплицитной и имплицитной памяти при депрессии будет способствовать созданию единой модели, описывающей влияние депрессии на процессы памяти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beck AT. Depression: *Clinical, Experimental and Theoretical Aspects*. Harper & Row: New York; 1967.
2. Blaney PH. Affect and memory: a review. *Psychol Bull.* 1986; 99: 229-246.
3. dark DM, Teasdale JD. Diurnal variation in clinical depression and accessibility of memories of positive and negative experiences. *J Abnorm Psychol.* 1982; 91: 87-95.
4. Cohen RM, Weingartner H, Smallberg SA, Pickar D, Murphy DL. Effort and cognition in depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1982; 39: 593-597.
5. Danion JM, Willard-Schroeder D, Zimmermann MA, Grange D, Schlienger JL, Singer L. Explicit memory and repetition priming in depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1991; 48: 707-711.
6. Denny ER, Hunt RR. Affective valence and memory in depression: dissociation of recall and fragment completion. *J Abnorm Psychol.* 1992; 101: 575-580.
7. Elliott CL, Green RL. Clinical depression and implicit memory. *J Abnorm Psychol.* 1992; 101: 572-574.
8. Ellis HC, Ashbrook PW. The "state" of mood and memory research: a selective review. *J Soc Behav Person.* 1989; 4: 1-21.
9. Hertel PT, Hardin TS. Remembering with and without awareness in a depressed mood: evidence of deficits in initiative. *J Exp Psychol Gen.* 1990; 119: 45-59.
10. Huppert FA, Tyr E. Clinical and neuropsychological assessment of dementia. *Br Med Bull.* 1986; 46: 11-18.
11. Johnson MH, Magaro PA. Effects of mood and severity on memory processes in depression and mania. *Psychol Bull.* 1987; »101: 28-40.
12. Mathews A, Mogg K, May J, Eysenck M. Implicit and explicit memory bias in anxiety. *J Abnorm Psychol.* 1989; 98: 236-240.
13. Newman E, Weingartner H, Smallberg SA, Caine D. The dopamine system in memory. *Neurology.* 1984; 34: 805-807.
14. Reus VI, Silberman E, Post RM, Weingartner H. D-ampheta-mine: effects on memory in a depressed population. *Biol Psychiatry.* 1979; 14: 345-356.
15. Roediger III HL, McDermott KB. Depression and implicit memory: a commentary. *J Abnorm Psychol.* 1992; 101: 587-591.
16. Roy-Byrne PP, Weingartner H, Bierer LM, Thompson K, Post RM. Effortful and automatic cognitive processes in depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1986; 43: 265-267.
17. Stromgren IS. The influence of depression on memory. *Acta Psychiatr Scand.* 1977; 56: 109-128.
18. Watkins PC, Mathews A, Williamson DA, Fuller RD. Mood congruent memory in depression: Emotional priming or elaboration? *J Abnorm Psychol.* 1992; 101: 581-586.
19. Weingartner H, Cohen RM, Murphy DL, Martello J, Gerdt C. Cognitive processes in depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1981; 38: 42-47.
20. Williams JMG, Watts FN, McLeod C, Mathews A. *Cognitive Psychology and Emotional Disorders*. Wiley: New York; 1988.



Prof Dr H. HIPPIUS,
Kommissarischer Leiter

Nervenlinik der Universitat Munchen
Psychiatrische Klinik und Poliklinik
Nussbaumstrasse 7 8000 Munchen 2
GERMANY



Prof Dr M. ACKENHEIL,
Leiter, Neurochemische
Abteilung

Депрессия, тревожные расстройств а и алкоголизм

синдромологические, чем нозологические подходы. Симптомы депрессии, тревожных расстройств и алкоголизма во многом оказываются схожими. Высокий уровень тревоги может наблюдаться как при депрессивных состояниях, так и при алкоголизме. Есть данные о том, что больные алкоголизмом чаще страдают депрессией и, в меньшей степени, тревожными расстройствами. С другой стороны, больные с депрессией и тревожными расстройствами нередко злоупотребляют алкоголем. У больных алкоголизмом или лиц, злоупотребляющих алкоголем, может наблюдаться депрессивная симптоматика различной формы, этиологии и тяжести.

В общем случае, чтобы дифференцировать первичное нарушение от вторичного, необходимо

В современных руководствах по диагностике психических болезней депрессия и тревожные расстройства выделены как две самостоятельные нозологические единицы, что не всегда соответствует реальным клиническим ситуациям. Как следствие, вопрос о нозологической классификации этих психических расстройств остается предметом научных дискуссий, а при лечении таких больных используют скорее

тщательно изучить последовательность развития симптомов. Так, например, депрессивные синдромы обычно наблюдают у лиц, длительное время злоупотреблявших алкоголем. Впрочем, нельзя исключить, что эти кинические данные обусловлены тем, что депрессия более типична для лиц старшего возраста. В клинической практике встречаются практически любые комбинации: депрессия может развиваться в результате острой алкогольной интоксикации или постоянного злоупотребления алкоголем, чрезмерное употребление алкоголя иногда наблюдается у больных с аффективными расстройствами, особенно во время маниакального приступа. Кроме того, симптомы депрессии и тревожных расстройств нередко отмечают у лиц, страдающих наркоманией.

Результаты недавних психофармакологических исследований

Введение в клиническую практику новых систем классификации (DSM-III-R, МКБ-10), позволяет выделить несколько подтипов психических расстройств, основываясь при этом на четких диагностических критериях. Не вдаваясь в детали, можно отметить, что у 70% больных с некоторыми формами депрессивных расстройств, большой депрессии или дистимии наблюдаются синдромы тревожных расстройств, включая генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство и фобии. Клиническим проявлениям депрессии, как правило, предшествуют тревожное расстройство или, по крайней мере, повышение уровня тревожности. Следовательно, симптомы психических расстройств нередко перекрываются, и нарушение поведения больного может характеризоваться сложным ком^плексом синдромов.

Результаты многочисленных исследований полностью подтверждают высокую сочетаемость тревожных и аффективных расстройств и, в меньшей степени, алкоголизма.

Сочетаемость депрессии, алкоголизма и тревожных расстройств

Согласно опубликованным данным, симптомы депрессии наблюдают у 30-60% больных алкоголизмом (Bronisch, 1985). По результатам одного из наиболее тщательно проведенных исследований (the US «Epidemiology Catchment Area Study», Regier et al, 1990), 32% больных с аффективными расстройствами имеют ту или иную форму зависимости, включая постоянное злоупотребление алкоголем или алкоголизм. Например, около 40% больных МДП с выраженными маниакальными и депрессивными приступами (в DSM-IV - биполярное расстройство I типа) злоупотребляют алкоголем. Эти данные подчеркивают, что риск развития алкоголизма у больных с МДП в 6,2 раза выше, чем в общей популяции. Более высокий риск развития алкоголизма, по сравнению с общей популяцией, характерен и для больных с паническим расстройством. В то же время, больные с депрессией или дистимией практически не отличаются по этому показателю от здоровых лиц. Зато у 73% больных с депрессией наблюдают симптомы генерализованного тревожного расстройства, а у 12% - симптомы, патогномичные для панического расстройства

(Katschnig et al, 1990). Связи между формой депрессии и превалированием симптомов того или иного тревожного расстройства выявлено не было.

Влияние наследственных факторов

Наследственная предрасположенность - важный этиологический фактор психических расстройств, причем не только шизофрении или МДП, но и тревожных расстройств, алкоголизма и пр. Так, согласно результатам ранее проведенных исследований, риск развития тяжелого аффективного расстройства у ближайших родственников больного, получающего стационарное лечение, достоверно выше, чем в общей популяции. По данным семейных и близнецовых исследований, а также исследований приемных детей, генетические факторы играют важную роль в развитии алкоголизма, аффективных и тревожных расстройств. Однако механизм такой предрасположенности остается неясным, более того, неизвестен характер наследования и степень влияния генетических факторов на риск развития этих расстройств. Не удается полностью идентифицировать и средовые факторы, также определяющие риск психических заболеваний. Действие генетических и средовых факторов может привести к появлению клинически значимых симптомов заболевания, но выраженность таких симптомов будет носить сугубо индивидуальный характер. Полагают, что в этом случае передача наследственных признаков не подчиняется простым законам Менделя. Развитие психического расстройства обусловлено, по-видимому, мутациями в нескольких генах, а наследование признаков в этом случае носит гораздо более сложный, плохо изученный характер.

Поиск специфических генетических мутаций стал возможен после разработки новых методов молекулярной биологии, генетики и математической статистики. Один из наиболее перспективных методов - это анализ сцепленности определенных генов или хромосомных маркеров при определенных психических расстройствах. Так, недавно появились интригующие сообщения о возможной связи аффективных расстройств с определенными локусами 11 или X хромосом. К сожалению, впоследствии часть этих данных подтвердить не удалось, а другие нуждаются в дополнительном анализе (Baron, 1992). Для понимания патогенеза алкоголизма особый интерес представляет исследование 11 хромосомы, где локализованы гены, кодирующие аминокислотную последовательность D²-рецепторов дофамина. Недавно выявлена определенная связь между генотипом Dg-рецепторов дофамина и риском развития алкоголизма (полагают, что у алкоголиков один из аллелей гена D²-рецепторов встречается достоверно чаще, чем у здоровых лиц). Эти данные были получены при посмертном исследовании головного мозга больных алкоголизмом, поэтому подтвердить или опровергнуть их, используя другие методы, достаточно сложно (Gelernter et al, 1991; Comings et al, 1991).

Огромное количество отрицательных или противоречивых результатов, полученных в ходе семейно-генетических исследований, можно объяснить чрезвычайной сложностью и гетерогенностью симптомов и синдромов любого психического расстройства (Ackenheil, 1993). Одна из проблем, с которыми приходится сталкиваться в таких исследованиях, - это отсутствие единых диагностических критериев и высокая сочетаемость психических расстройств. В семьях с наследственной предрасположенностью к психическим заболеваниям очень часто диагностируют алкоголизм, депрессию и паническое расстройство. Одна из таких семей была обследована сотрудниками нашей группы (др. Thoma/др. Bondy) (*Рисунок 1*). Среди членов этой семьи выявлены лица, страдающие алкоголизмом, паническим расстройством, шизоаффективным психозом и пр. Представленное генеалогическое древо достаточно типично для таких семей. Результаты генетических исследований полностью подтверждают выводы ранее проведенного клинического осмотра. В настоящее время неясно, связаны ли эти три заболевания общей этиологией или их высокая сочетаемость обусловлена действием других неспецифических факторов, например, различиями в характере лечения. Кроме этиологических факторов, были исследованы некоторые общие и специфические физиологические механизмы, лежащие в основе развития этих психических расстройств.

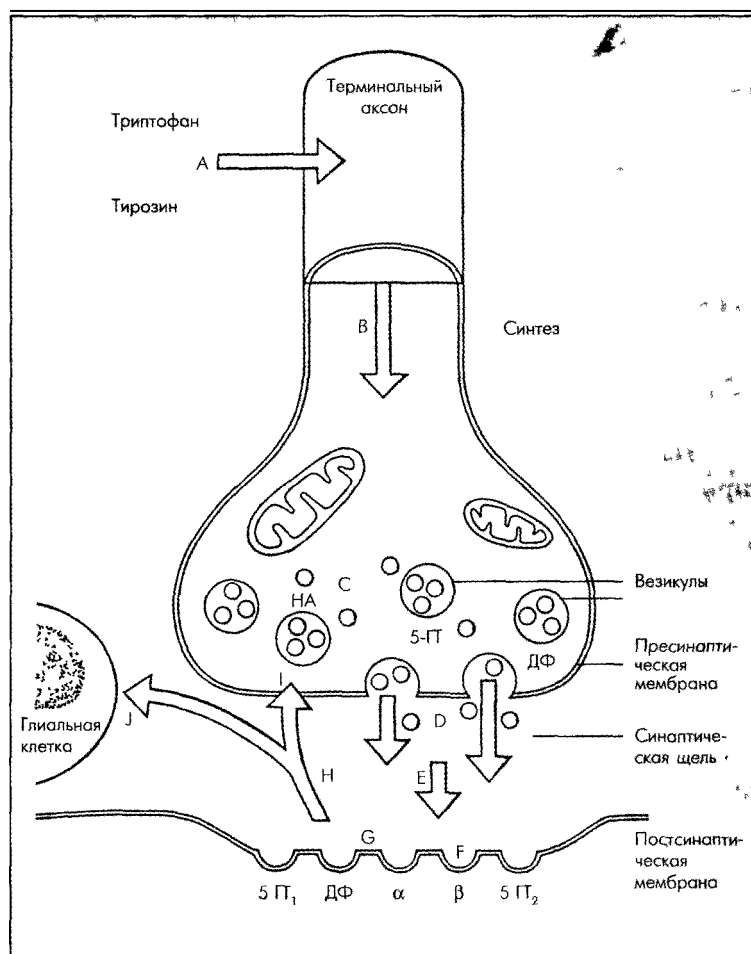
Патофизиологические нарушения при депрессии, тревожных расстройствах и алкоголизме

Большинство биохимических исследований в психиатрии были направлены на изучение особенностей функционирования трех моноаминергических систем ЦНС - норадренергической, дофаминергической и серотонинергической. Результаты клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют, что на фоне приема некоторых лекарственных средств или химических соединений у людей и животных могут развиваться симптомы, напоминающие симптомы депрессии, тревожных расстройств или алкоголизма. С этой точки зрения, наиболее хорошо изучены эффекты психотропных препаратов. В 60-е годы, вскоре после начала широкомасштабных психофармакологических исследований, появились данные о том, что на фоне приема противогипер-

Депрессия, тревожные расстройства и алкоголизм — *H. Hippius et al.*

тензивного препарата резерпина снижается содержание норадреналина, дофамина и серотонина в синаптических окончаниях. У животных, которым вводили этот препарат, развивались симптомы депрессии. Аналогичное побочное действие резерпин оказывал у больных с артериальной гипертензией. Учитывая эти данные, была выдвинута гипотеза, объясняющая развитие депрессии низким содержанием норадреналина, серотонина и, несколько позже, дофамина. Механизм действия и высокая терапевтическая эффективность антидепрессантов частично подтверждали правомерность этой гипотезы. Известно, что на фоне приема антидепрессантов повышается содержание катехоламинов в синаптической щели и исчезают симптомы, обусловленные дефицитом моноаминов (Ackenheil, 1990a). Однако несмотря на все усилия, прямых доказательств нарушения функционирования моноаминергических систем у больных с депрессией получено не было. Периодически появлялись сообщения о том, что такие нарушения выявлены у больных с какой-то определенной формой депрессии, однако нейромедиаторные системы ЦНС чрезвычайно сложны, и конечный эффект при повышении или снижении содержания определенного медиатора зависит от множества факторов (некоторые из них представлены на Рисунке 2). Все известные медиаторы нервной системы являются производными двух аминокислот -

триптофана и тирозина. В организме существует специальная система переноса этих аминокислот из крови в клетки головного мозга. Триптофан и тирозин поступают в нервные окончания, где под действием ферментов тиро-зингидроксилазы и триптофангидроксилазы превращаются соответственно в L-дофамин и 5-гидрокситриптофан (5-ГТ). Затем декарбоксилаза ароматических аминокислот катализирует их дальнейшее превращение в норадреналин и дофамин или серотонин. В настоящее время известно несколько типов пре- и постсинаптических рецепторов моноаминов, все они были выделены и клонированы. Так, описаны 5 подтипов серотониновых рецепторов (5-Пд, 5-Пв, 5-Пс, 5-Пт, 5-Пд, 5-Пв, 5-Пс, 5-Пт), 5 подтипов рецепторов дофамина (D¹-D₅) и несколько подтипов α- и Р-адренергических рецепторов, функции которых еще предстоит выяснить. Из пресинаптических окончаний моноамины выбрасываются в синаптическую щель и связываются со специфическими рецепторами, расположенными на постсинаптической мембране. Основной путь инактивации моноаминов в синаптической щели - это их обратный захват пресинаптическими окончаниями. В обратном захвате моноаминов важную роль играют особые белки-переносчики, многие из которых были недавно охарактеризованы и клонированы. Моноамины, вновь попадая в пресинаптические окончания, быстро расщепляются ферментом моноаминоксидазы (MAO) до 3-метокси-4-гидроксифенилглицерина (МГФГ), гомованилиновой кислоты и 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК). Кроме того, существуют механизмы, регулирующие каждый из описанных этапов. Ясно, что оценка концентрации МГФГ, гомованилиновой кислоты или 5-ГИУК не отражает в полной мере всю сложность процессов моноаминергической передачи. Несмотря на это обстоятельство, удалось выделить определенные категории больных с депрессией, в моче и спинномозговой жидкости которых снижена концентрация 5-ГИУК. Оказалось, что такое нарушение характерно для больных с агрессивным поведением или лиц, пытавшихся покончить с собой. Низкий уровень 5-ГИУК в спинномозговой жидкости был обнаружен и у больных алкоголизмом. Таким образом, нарушения функционирования серотонинергических систем наблюдают не только при депрессии, но и при тревожных состояниях, а также у больных алкоголизмом. Другой способ оценки активности серотонинергической системы - исследование связывания серотонина тромбоцитами. Используя этот метод, удалось выяснить, что у некоторых больных с депрессией, тревожными состояниями и алкоголизмом нарушено связывание серотонина с определенными типами специфических рецепторов (Ackenheil, 1990b). Следовательно, нарушения функциональной активности серотонинергических систем характерны для больных с любым из этих трех психических расстройств. В ходе предполагаемых исследований предстоит выяснить, являются ли нарушения серотонинергической передачи общим патофизиологическим механизмом этих заболеваний или представляют собой всего лишь эпифеномен. Аналогичные результаты были получены при изучении активности норадренергических



и дофаминергических систем. Существуют определенные нейроэндокринологические методы, которые позволяют косвенно, но при этом с высокой достоверностью, оценить чувствительность разных медиаторных систем головного мозга. В ходе таких исследований показано, что нарушения в норадренергической системе характерны как для больных с депрессией, так и для лиц, страдающих тревожными состояниями или алкоголизмом. Например, у этих категорий больных снижена секреция соматотропного гормона в ответ на стимуляцию клонидином, что указывает на уменьшение чувствительности Кд-адренорецепторов. В крови больных с депрессией, тревожными расстройствами и алкоголизмом повышено содержание норадреналина и адреналина. Все это может быть следствием патологической реакции на стресс, или, другими словами, больные могут быть либо более подвержены стрессу, либо у них нарушены процессы адаптации к стрессовому воздействию. Данное предположение частично подтверждает патологический дексаметазоновый тест, характерный для больных с этими психическими расстройствами. В крови таких больных повышено содержание кортизола, причем его уровень не снижается на фоне приема высоких доз синтетического глюкокортикоида дексаметазона (патологический дексаметазоновый тест). По мнению Holsboer и соавторов (1989), нарушение механизмов нейроэндокринной регуляции связано в этом случае с изменением функциональной активности рецепторов глюкокортикоидных гормонов. Таким образом, патофизиология депрессии, тревожных расстройств и алкоголизма включает в себя нарушения активности нескольких медиаторных систем. При определенных психических расстройствах могут наблюдаться более выраженные нарушения в какой-то одной медиаторной системе (например, в норадренергической при паническом расстройстве или в серотонинергической при агрессивном поведении). Вместе с тем, медиаторные системы организма тесно взаимосвязаны, и нарушение функционирования только одной из них маловероятно. Наконец, развитие психических расстройств связано с действием гетерогенных патофизиологических факторов, что, в какой-то мере, объясняет различия в терапевтической эффективности психофармакологических средств. Разработка новых препаратов, избирательно влияющих на активность определенных медиаторных систем организма, а также более широкое использование новых методов исследования (например, позитронной эмиссионной томографии) несомненно, расширят наши представления о патофизиологических механизмах депрессии, тревожных расстройств и алкоголизма.

Лечение

Во введении к этой статье отмечалось, что лечение больных с психическими расстройствами носит скорее синдромологический, чем нозологический характер. Между тем, в свете последних научных исследований более рациональным подходом представляется медикаментозное лечение, направленное на устранение определенных симптомов заболевания. Как классические, так и новые антидепрессанты высоко

эффективны при лечении больных с любыми проявлениями депрессии - от нарушений сна и легких симптомов тревожности до подавленного настроения. В клинической практике продолжают широко использовать трициклические и другие классические антидепрессанты, блокирующие обратный захват норадреналина, серотонина и дофамина. Для повышения эффективности проводимого лечения и более тщательного подбора дозы препаратов в настоящее время рекомендовано периодически контролировать содержание антидепрессантов в плазме крови больных. Такой подход позволяет снизить частоту развития побочных реакций и повысить добросовестность выполнения больными предписаний врача. Действительно, благодаря интенсивным исследованиям фармакокинетических свойств и механизмов действия препаратов, медикаментозное лечение больных с психическими расстройствами становится все более эффективно. Новые селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, флувоксамин, зимелидин, пароксетин), обладая выраженными антидепрессивными свойствами, вызывают меньше побочных реакций. Некоторые новые препараты с уникальными фармакологическими свойствами, например тианептин, также оказываются эффективными антидепрессантами. В этой связи весьма многообещающими могут быть результаты многоцентровых клинических исследований, в которых под наблюдением находятся больные с меланхолией (тяжелой эндогенной депрессией). Тианептин стимулирует обратный захват серотонина и, по результатам экспериментальных исследований, угнетает физиологические реакции на стресс у животных. Между тем, известно, что стресс является одним из основных факторов, провоцирующих развитие депрессии. Таким образом, с помощью этого препарата могут быть получены новые данные о роли стресса в развитии аффективных расстройств. При лечении тревожных состояний, как правило, используют препараты бензодиазепинового ряда. К сожалению, бензодиазепины обладают целым рядом выраженных побочных эффектов (привыкание, нарушения памяти и пр.), что затрудняет их применение у больных, нуждающихся в длительной терапии. В связи с этим, больным с тревожными расстройствами (особенно при паническом расстройстве и агорафобии) стали все чаще назначать антидепрессанты. Известно, что Klein et al (1978) впервые описал паническое расстройство, наблюдая за больными, при лечении которых использовали трициклический антидепрессант имипрамин и ингибиторы МАО. Эти препараты эффективно устраняли симптомы панического расстройства. В настоящее время для лечения больных с тревожными состояниями с успехом применяют препараты, избирательно влияющие на активность серотонинергических систем, а также новые обратимые ингибиторы МАО. Проводится целый ряд научных исследований по оценке эффективности использования антидепрессантов у больных алкоголизмом (Soyka, Naber, 1993). Ранее эти препараты использовали только в тех случаях, когда у больного алкоголизмом появлялись симптомы депрессии или

повышенная тревожность. При лечении алкоголизма бензодиазепины старались не применять, так как они вызывают сильную физическую зависимость у этой категории больных. Классические трициклические антидепрессанты практически не влияют на характер употребления алкоголя или частоту ремиссий у больных алкоголизмом, но достаточно эффективны при появлении у них симптомов депрессии. Новые препараты, избирательно действующие на серотонинергическую передачу (ингибиторы обратного захвата серотонина, стимулятор обратного захвата серотонина тianeptin. Loo et al, 1988), по-видимому, способны снижать употребление

алкоголя больными и, несомненно, обладают выраженной антидепрессивной и анксиолитической активностью. Точные механизмы действия этих лекарственных средств (особенно влияние на употребление алкоголя) пока неизвестны. Создание новых, высоко специфичных препаратов и тщательное исследование механизмов их действия расширят наши представления о патофизиологии депрессии, тревожных расстройств и алкоголизма. Все это позволит в самом ближайшем будущем преодолеть глубокое расхождение между нозологическими классификациями психических расстройств и реальной клинической практикой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ackenheil M. The mechanism of action of antidepressants revised. *J Neural Transm.* 1990a; suppl 32: 29-37.
2. Ackenheil M. Neurotransmitter bei Angst und Panikerkrankungen. *Psychiatr Prax.* 1990b; 17: 23-28.
3. Ackenheil M. Methodische Probleme bei molekulargenetischen Untersuchungen psychiatrischer Erkrankungen. *Nervenheilkunde.* 1993; 12: 14-17.
4. Baron M. Molecular genetics of affective psychoses. In: Mendlewicz J, Hippus H, Bondy B, Ackenheil M, Sandier M, eds. *Genetic Research In Psychiatry.* Berlin-Heidelberg: Springer; 1992: 1-24.
5. Bronisch T. Zur Beziehung zwischen Alkoholismus und Depression anhand eines Überblicks über empirische Studien. *Fortschr Neural Psychiatr.* 1985; 53: 454-468.
6. Comings DE, Comigs BG, Muhleman D, et al. The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA.* 1991; 266: 1793-1800.
7. Gelernter J, O'Malley S, Risch N, et al. No association between an allele at the D2 dopamine receptor gene (DRD2) and alcoholism. *JAMA.* 1991; 266: 1801-1807.
8. Holsboer F. Psychiatric implications of altered limbic-hypo-thalamic-pituitary-adrenocortical activity. *Eur Arch Psychiatry Neural Sci.* 1989; 238: 302-322.
9. Katschnig H, Nutzinger DO, Nouzak A, Schanda H, David H. Depression und Angst — Eine Untersuchung zur Validierung von Subtypen der Depression. *Psychiatr Prax.* 1990; 17: 136-143.
10. Klein DF, Zitrin CM, Woerner MG. Antidepressants, anxiety, panic and phobia. In: Lipton MA, DiMascio A, Killam KF, eds. *Psychopharmacology — A Generation of Progress.* Raven: New York; 1978:1401-1410.
11. Lesch KP, Aulakh CS, Wolozin BL, Murphy DL. Serotonin (5-HT) receptor, 5-HT transporter G protein-effector expression: implications for depression. *Pharmacol Toxicol.* 1992; 71 (suppl I): 49-60.
12. Loo H, Malka R, Defrance R, et al. Tianeptine and amitriptyline. Controlled double-blind trial in depressed alcoholic patients. *Neuropsychobiology.* 1988; 19: 79-85.
13. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA.* 1990; 264: 2411-2518.
14. Sokya M, Naber D. Antidepressiva in der Behandlung Alkoholabhängigen. Mehr Nutzen als Risiko? *TW Neurologie Psychiatr.* 1993; 7: 213-221.

Нарушения сна при депрессии



Myriam KERKHOFS, PhD
Psychologist Sleep
Laboratory

Erasme Hospital
Free University of Brussels
Route de Lennik 808
1070 Brussels
BELGIUM



Julien MENDLEWICZ, MD
Professor and Head of
Department of Psychiatry

Нарушение сна считается классическим признаком аффективных расстройств. Регистрация электрофизиологических параметров сна позволила изучить и описать эти нарушения. Было описано несколько типичных нарушений сна у больных с депрессией в период обострения заболевания до начала проведения специфического лечения (Kupfer, 1976; Kupfer et al, 1978; Gillin et al, 1979; Feinberg et al, 1982; Mendlewicz and Kerkhofs, 1991). По данным Reynolds and Kupfer (1978), нарушения сна отмечаются примерно у 90% пациентов с депрессией и включают в себя нарушения продолжительности и архитектуры сна, а также дезорганизацию так называемого REM-сна (от англ. rapid eye movements, т.е. быстрые движения глаз), или иначе быстрого сна. Нарушения непрерывности сна заключаются в увеличении времени засыпания и периодов бодрствования в течение ночи, а также раннего пробуждения по утрам, что в целом приводит к уменьшению общей продолжительности сна. У некоторых больных (10-15%) общая продолжительность сна остается прежней или даже увеличивается, но при этом они часто жалуются на потерю сил и психомоторную заторможенность (Detre et al, 1972; Hawkins, 1985). Нарушения структуры сна касаются, прежде всего, сокращения продолжительности медленного сна (третья и четвертая фазы), асо

бенно его фрагмента от момента засыпания до наступления первого эпизода REM-сна. Изменения фазы быстрого сна включают в себя слишком быстрое ее наступление (сокращение латентного периода REM-сна), увеличение общей продолжительности эпизодов быстрого сна, особенно в начале ночи и учащение быстрых движений глаз во время этой фазы (увеличение плотности REM-сна) (см. *Рисунок 1 и 2*). Степень этих нарушений коррелирует с возрастом больного (Ulrich et al, 1980; Gillin et al, 1981) и тяжестью депрессии (Coble et al, 1976) и имеет характерные особенности при различных подтипах депрессии. Действительно, у больных с эндогенной депрессией продолжительность латентного периода REM-сна, как правило, короче, чем у пациентов с депрессией, вызванной внешними причинами (Feinberg et al, 1982; Kerkhofs, 1988). Однако, несмотря на многообещающие результаты Kupfer (1976, 1978), одновременная регистрация различных физиологических параметров во время сна, к сожалению, не позволяет отличить первичную депрессию от вторичной (Thase et al, 1984). Психотическая депрессия отличается от депрессии без психотических проявлений большей продолжительностью и плотностью REM-сна, при этом латентный период REM-сна часто бывает очень коротким (менее 20 мин). Эти отличия сохраняются и после учета влияния таких факторов, как возраст больных, тяжесть депрессии и тревожное возбуждение

(Thase et al, 1984).

Специфичность нарушений сна

Нарушения сна наблюдаются и при других психических заболеваниях. В частности, нарушения непрерывности сна, сопровождающиеся уменьшением общей продолжительности медленного сна, наблюдаются при тревожных состояниях (Reynolds et al, 1983; Papadimitriou et al, 1988), обсессивно-компульсивных расстройствах (Insel et al, 1982), у больных шизофренией (Caldwell and Domino, 1967; Feinberg et al, 1969; Hiatt et al, 1985; Ganguli et al, 1987; Kempenaers et al, 1988), а также при алкоголизме (Gillin et al, 1990) и слабоумии (Reynolds et al, 1985). Сокращение латентного периода REM-сна отмечено при обсессивно-компульсивных расстройствах (Insel et al, 1982) и у больных шизофренией (Zarcone et al, 1987). Однако многие авторы не обнаружили изменений латентного периода REM-сна при шизофрении (Ganguli et al, 1987; Kempenaers et al, 1988).

У больных с генерализованными тревожными расстройствами нарушение непрерывности сна и сокращение общей продолжительности медленного сна не сопровождается укорочением латентного периода REM-сна (Reynolds et al, 1983; Papadimitriou et al, 1988) (рис. 3). Непрерывность сна нарушается и у больных, страдающих паническим расстройством, при этом продолжительность медленного сна также сокращается (Uhde et al, 1984; Dube et al,

1986). Однако значительные колебания длительности латентного периода REM-сна у этих больных и ее уменьшение у некоторых пациентов могут быть связаны с особенностями течения заболевания и семейным анамнезом (Dube et al, 1986). Таким образом, нарушения REM-сна характерны не только для депрессивных расстройств. Однако удлинение первого эпизода REM-сна при сокращении его латентного периода может оказаться более специфичным признаком депрессии (Reynolds and Kupfer, 1987). По данным Вепса с соавт. (1992), не существует специфических нарушений сна, характерных для отдельных психических заболеваний, хотя более выраженные нарушения характерны для депрессии.

Нарушения сна и лечение антидепрессантами

Регистрация электрофизиологических параметров сна позволила описать влияние приема антидепрессантов на его структуру и непрерывность у здоровых людей и у больных с депрессией. Классические антидепрессанты вызывают быстрое снижение общей продолжи-

тельности REM-сна, а также увеличение латентного периода REM-сна и снижение его плотности (Chen, 1979). Новые специфические ингибиторы обратного захвата серотонина не уступают по своей эффективности классическим антидепрессантам и также существенно улучшают сон больных. Более того, сравнение электрофизиологических параметров сна до и после начала лечения позволяет заранее предсказать его результат. Действительно, в исследовании Kupfer с соавт. (1980), включавшем 82 пациентов с депрессией, было показано, что когда в течение 2 первых ночей на фоне приема амитриптилина наблюдали сокращение общей продолжительности REM-сна и увеличение его латентного периода, общий результат лечения оказывался удовлетворительным. Gillin с соавт. (1978) также показали, что уменьшение общей продолжительности REM-сна в самом начале лечения является благоприятным прогностическим признаком. В исследовании Rush с соавт. (1989) показано, что лечение трициклическими антидепрессантами эффективно в тех случаях, когда латентный период REM-сна составляет менее 65 мин. По данным Mendlewicz с соавт. (1991), лечение амитриптилином было эффективным у тех больных, у которых до начала лечения четвертая стадия сна регистрировалась редко, и наоборот.

Нарушения сна и патофизиологические модели депрессии

Исследования с применением электрофизиологических методов и экспериментальных воздействий на структуру сна (например, полной или частичной депривации) позволили выработать различные патофизиологические модели депрессии и сопутствующих ей нарушений сна или биологических ритмов. Было предложено и апробировано несколько нейрофармакологических и хронобиологических моделей.

Данные клинических и фармакологических исследований позволяют сделать вывод о том, что при депрессии активность холинергической системы повышается по сравнению с активностью адренергической системы (Janowsky et al, 1972). С другой стороны, наступление фазы быстрого сна контролируется холинергическими механизмами. Таким образом, вполне возможно, что при депрессии укорочение латентного периода REM-сна связано с повышением холинергической медиации (McCarley, 1982).

Sitaram с соавт. (1982) экспериментально проверили гипотезу о повышенной чувствительности к холинергическим влияниям как об основном механизме развития депрессии: при введении испытуемым ареколина (М-холино-миметик) во время фазы медленного сна, предшествующей второму REM-эпизоду, наступление REM-сна у больных с депрессией наблюдалось значительно быстрее, чем у здоровых добровольцев. Это различие сохранялось и в том случае, если пациенты находились в стадии ремиссии, что указывает на специфический и устойчивый характер изменений. Аналогичные результаты были получены Spiegel (1984) и Berger с соавт. (1989) при введении М-холи-номиметика RS-86.

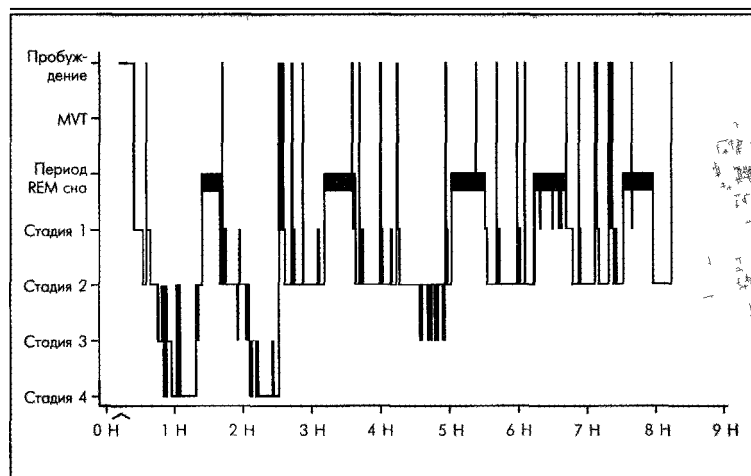


Рисунок 1. Гипнограмма у здорового человека.

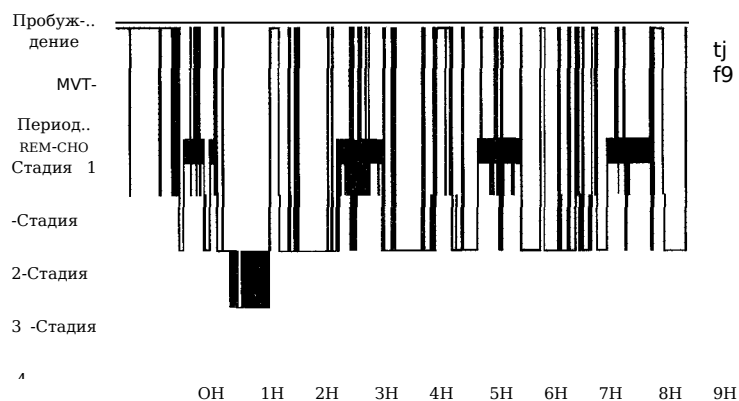


Рисунок 2. Гипнограмма у больного с депрессивным расстройством.

Не так давно Schittecatte с соавт. (1992) предположили, что у больных с депрессией количество (α -адренорецепторов снижено, и показали, что у этих больных клонидин подавляет REM-сон в меньшей степени, чем у здоровых добровольцев и пациентов с генерализованными тревожными расстройствами. Эти результаты согласуются с гипотезой о ведущей роли холинергического дисбаланса в возникновении депрессии. Другим важным направлением исследований является изучение хронобиологических нарушений при депрессии. Было предложено несколько не всегда взаимоисключающих моделей. В частности, Wehr с соавт. (1979) связывают нарушения REM-сна при депрессии с опережающим сдвигом биологических часов, контролирующих наступление REM-сна, циклические колебания температуры тела и концентрации кортизола в крови. Наличие такого опережающего фазового сдвига можно предположить у некоторых больных с депрессией, но не у всех (Linkowski et al, 1987).

Schulz&Lund (1985) предположили, что нарушения сна и отклонения хронобиологических параметров при депрессии обусловлены снижением амплитуды циркадных ритмов. В пользу этого предположения говорит тот факт, что больные с депрессией иногда засыпают несколько раз в течение дня (Kerkhofs et al, 1991).

Несмотря на все различия между этими гипотезами, они не противоречат друг другу. Действительно, нарушение эффективной работы центральных ритмопределяющих структур может приводить к десинхронизации и фазовым изменениям и к снижению амплитуды циркадных ритмов.

Согласно модели, предложенной Borbely (1982), в регуляции сна принимают участие два процесса, определяющие его временные и структурные параметры: процесс S (гомеостатический) и процесс C (циркадный). У больных с депрессией снижение уровня процесса C может обуславливать нарушение засыпания, пробуждения среди ночи, сокращение продолжительности медленного сна. Благоприятный эффект антидепрессантов также можно объяснить с позиций этой модели.

Усиление процесса C, например при депривации сна, обуславливает последующее улучшение состояния больного.

Выводы и дальнейшие направления

При депрессии наблюдаются различные формы расстройства сна, в том числе нарушение целостности и структуры сна и изменение фазы быстрого сна. Однако пока непонятно, насколько эти нарушения специфичны для депрессии. Кроме того, до конца не ясно, являются ли нарушения сна при депрессии первичными или вторичными. Действительно, выявление некоторых нарушений в фазу ремиссии и их чувствительность к медикаментозному лечению свидетельствуют о том, что эти нарушения скорее всего не являются эпифеноменом. Для ответа на эти фундаментальные вопросы требуются дополнительные проспективные исследования.

В заключение следует подчеркнуть, что проверка нейрофармакологических и хронобиологических моделей поможет лучше понять патофизиологию депрессивных состояний.

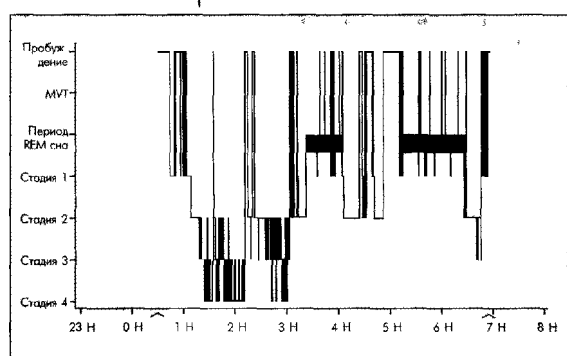


Рисунок 3. Гипнограмма у больного с генерализованным тревожным расстройством.

ЛИТЕРАТУРА

- Benca RM, Obermyer WH, Thisted RA, Gillin JC. Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1992; 49: 651-668.
- Berger M, Riemann D, Hochli D, Spiegel R. The cholinergic rapid eye movement sleep induction test with RS-86. *Arch Gen Psychiatry*. 1989; 46: 421-428.
- Борьбйу ДА. A two-process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol*. 1982; 1: 195-204.
- Borbely AA, Wirz-Justice A. Sleep, sleep deprivation, and depression. *Hum Neurobiol*. 1982; 1: 205-210.
- Caldwell DF, Domino EF. Electroencephalographic and eye-movement patterns during sleep in chronic schizophrenic patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1967; 22: 414-420.
- Chen CN. Sleep, depression, and antidepressants. *Br J Psychiatry*. 1979; 135: 385-402.
- Coble PA, Foster PG, Kupfer DJ. Electroencephalographic sleep diagnosis of primary depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1976; 33: 1124-1127.
- Detre T, Himmelhoeh J, Swartzburg M, Anderson CM, Byck R, Kupfer DJ. Hypersomnia and manic-depressive disease. *Am J Psychiatry*. 1972; 128 (10): 1303-1305.
- Dube S, Jones DA, Bell J, Davies A, Ross E, Siteram N. Interface of panic and depression: clinical and sleep EEG correlates. *Psychiatry Res*. 1986; 19: 119-133.
- Feinberg I, Braun M, Koresko RL, Gottlieb F. Stage 4 sleep in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1969; 21: 262-266.
- Feinberg M, Gillin JC, Carroll BJ, Greden JF, Zis AP. EEG studies of sleep in the diagnosis of depression. *Biol Psychiatry*. 1983; 17: 305-316.
- Ganguli R, Reynolds III CF, Kupfer DJ. Electroencephalographic sleep in young never-medicated schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*. 1987; 44: 36-44.
- Gillin JC, Wyatt RJ, Fram D, Snyder F. The relationship between changes in REM sleep and clinical improvement in depressed patients treated with amitriptyline. *Psychopharmacology*. 1978; 59: 267-272.
- Gillin JC, Duncan WB, Pettigrew KD, Frankel BL, Snyder F. Successful separation of depressed, normal and insomniac subjects by EEG sleep data. *Arch Gen Psychiatry*. 1979; 36: 85-90.
- Gillin JC, Duncan WB, Murphy DL, et al. Age-related changes in sleep in depressed and normal subjects. *Psychiatry Res*. 1981; 4: 73-78.
- Gillin JC, Smith TL, Irwin M, Kripke JP, Schuckit M. EEG sleep studies in «pure» primary alcoholism during subacute withdrawal: relationships to normal controls, age and other clinical variables. *Biol Psychiatry*. 1990; 27: 477-488.
- Hawkins DR, Taub JM, Van de Castle RL. Extended sleep (hypersomnia) in young depressed patients. *Am J Psychiatry*. 1985; 142: 905-910.
- Hiatt JF, Floyd TC, Katz PH, Feinberg I. Further evidence of abnormal non-rapid-eye-movement sleep in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1985; 42: 797-802.
- Insel TR, Gillin JC, Moore A, Mendelson WB, Loewenstein RJ, Murphy DL. The sleep of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1982; 39: 1372-1377.
- Janowsky DL, El-Yousef MK, Davis JM. A cholinergic-adren-ergic hypothesis of mania and depression. *Lancet*. 1972; 2: 632-635.
- Kempnaers C, Kerkhofs M, Linkowski P, Mendlewicz J. Sleep EEG variables in young schizophrenic and depressive patients. *Biol Psychiatry*. 1988; 24: 828-833.
- Kerkhofs M, Kempnaers C, Linkowski P, De Maertelaer V, Mendlewicz J. Multivariate study of sleep EEG in depression. *Acta Psychiatr Scand*. 1988; 77: 463-468.
- Kerkhofs M, Linkowski P, Lucas F, Mendlewicz J. 24-Hour patterns of sleep in depression. *Sleep*. 1991; 14 (6): 501-506.
- Kupfer DJ. REM latency: a psychobiologic marker of primary depressive disease. *Biol Psychiatry*. 1976; 11: 159-174.
- Kupfer DJ, Foster G, Coble P, McPartland RJ, Ulrich RF. The application of EEG sleep for the differential diagnosis of affective disorders. *Am J Psychiatry*. 1978; 135: 69-74.
- Kupfer DJ, Spiker DG, Coble P, Neil JP, Ulrich RF, Shaw DH. Depression, EEG sleep and clinical response. *Compr Psychiatry*. 1980; 21 (3): 212-220.
- Linkowski P, Mendlewicz J, Leclercq R, et al. The 24-hour profile of adrenocorticotropin and cortisol in major depressive illness. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987; 61: 429-438.
- McCarley RW. Sleep and depression: common neurobiological control mechanisms. *Am J Psychiatry*. 1982; 139: 565-570.
- Mendlewicz J, Kerkhofs M. Sleep EEG in depressive illness: A World Health Organization collaborative study. *Br J Psychiatry*. 1991; 159: 505-509.
- Mendlewicz J, Kempnaers C, De Maertelaer V. Sleep EEG and amitriptyline treatment in depressed inpatients. *Biol Psychiatry*. 1991; 30: 691-702.
- Papadimitriou GN, Kerkhofs M, Kempnaers C, Mendlewicz J. EEG sleep studies in patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatry Res*. 1988; 26: 183-190.
- Reynolds III CF, Shaw DH, Newton TF, Coble PA, Kupfer DJ. EEG sleep in outpatients with generalized anxiety: a preliminary comparison with depressed outpatients. *Psychiatry Res*. 1983; 8: 81-89.
- Reynolds III CF, Kupfer DJ, Taska LS, et al. EEG sleep in elderly depressed, demented and healthy subjects. *Biol Psychiatry*. 1985; 20: 431-442.
- Reynolds III CF, Kupfer DJ. Sleep research in affective illness: state of the art circa 1987. *Sleep*. 1987; 10 (3): 199-215.
- Rush AJ, Giles DE, Jarrett RB, et al. Reduced REM latency predicts response to tricyclic medication in depressed outpatients. *Biol Psychiatry*. 1989; 26: 61-72.
- Schittcatte M, Charles G, Machowski R, Garcia-Valentin J, Mendlewicz J, Wilimotte J. Reduced clonidine rapid eye movement sleep suppression in patients with primary major effective illness. *Arch Gen Psychiatry*. 1992; 49: 637-642.
- Schuliz H, Lund R. On the origin of early REM episodes in the sleep of depressed patients: a comparison of three hypothesis. *Psychiatry Res*. 1985; 16: 65-77.
- Sitaram N, Nurnberger JL, Gershon ES, Gillin JC. Cholinergic regulation of mood and REM sleep: a potential model and marker for vulnerability to depression. *Am J Psychiatry*. 1982; 139: 571-576.
- Spiegel R. Effects of RS-86, an orally active ctglinergic ago-nist on sleep in man. *Psychiatry Res*. 1984; 11: 1-13.
- Thase ME, Kupfer DJ, Spiker DG. Electroencephalographic sleep in secondary depression; a revisit. *Biol Psychiatry*. 1984; 19 (6): 805-810.
- Thase ME, Kupfer DJ, Ulrich RF. Electroencephalographic sleep in psychotic depression. A valid subtype? *Arch Gen Psychiatry*. 1986; 43: 886-893.
- Uhde TW, Roy-Byrne P, Gillin JC, et al. The sleep of patients with panic disorder: a preliminary report. *Psychiatry Res*. 1984; 12: 251-259.
- Ulrich RP, Shaw DH, Kupfer DJ. Effects of aging on EEG sleep in depression. *Sleep*. 1980; 3: 31-401.
- Wehr TA, Wirz-Justice A, Goodwin FK, Duncan W, Gillin JC. Phase advance of the sleep-wake cycle as an antidepressant. *Science*. 1979; 206: 710-713.
- Zarcone VP, Benson KL, Berger PA. Abnormal rapid eye movement latencies in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1987; 44: 45-48.

Нарушения сна при депрессии ~ *M. Kerkhofs et al*



Beverley E. PEARSON MURPHY, MD,
PhD, FACP, FRSC
Professor of Medicine,
Obstetrics and Gynecology, and Psychiatry,
The Montreal General Hospital
McGill University
1650 Cedar Ave
Montreal, Quebec H3G 1A4
CANADA

Стресс и тревожно-

депрессивные синдромы

Связь между стрессовыми ситуациями и развитием психических расстройств

Гипотеза о том, что стресс - это фактор, провоцирующий развитие психических расстройств, была выдвинута достаточно давно. Хорошо известно, что развитию депрессивного эпизода часто предшествует психотравмирующее событие, например, развод или смерть близкого человека. Детская "психосоциальная" карликовость - наиболее яркий пример того, как постоянный стресс приводит к нарушению физического и психического развития. У брошенных, неухоженных детей нередко наблюдается задержка роста, обусловленная недостатком соматотропного гормона. Такие дети апатичны, боятся общения, часто страдают бессонницей, однако при восстановлении нормальной психосоциальной обстановки в семье и оказании ребенку необходимой моральной поддержки все нарушения быстро проходят. Неоднократно предпринимались попытки количественно оценить влияние стрессовых факторов на развитие психических расстройств у детей и взрослых, но такой подход сопряжен со значительными трудностями, так как ситуации, вызывающие психофизиологическое напряжение у одного человека, воспринимаются другим как обычное явление.

Что такое стресс?

Термин "стресс" обычно используется в трех случаях: как характеристика ситуации (неспецифический патогенный фактор - стрессор); для описания физиологического ответа организма на воздействие стрессового фактора

или, как в этой статье, для описания сложного взаимосвязанного процесса восприятия и ответа на стресс.

Важную роль в восприятии стресса играет новизна ситуации, например: при одинаковой физической нагрузке у обычного человека уровень гормонов в крови повышается, а у тренированного спортсмена - нет. Часто выраженность ответа зависит от психологической значимости происходящего события. Г. Селье (H. Selye)¹ отмечал, что независимо от того, вреден стресс или полезен, он является неотъемлемой частью нашей жизни.

Постоянное воздействие одних и тех же стрессовых факторов обычно приводит к привыканию, т.е. ослаблению физиологической реакции. В большинстве исследований изучали реакции организма на острое стрессовое воздействие, данных о влиянии хронического стресса гораздо меньше.

Тревножно-депрессивные расстройства

Тревожные и депрессивные состояния тесно взаимосвязаны. Тревога, не включенная в число диагностических критериев большой депрессии (DSM-III-R),² нередко является одним из ее проявлений. Например, о высоком уровне тревоги свидетельствует суммарный балл, получаемый больными с депрессией по широко распространенной шкале депрессии Гамильтона.³ Кроме того, на фоне приема антидепрессантов у больных иногда наблюдается усиление тревожности, хотя симптомы депрессии при этом могут уменьшаться.

Депрессивные симптомы разной степени выраженности часто встречаются у больных с такими тревожными расстройствами, как невроз навязчивых состояний, паническое расстройство, простые фобии и нервная анорексия.

Сочетание раздражительности, тревожности и подавленного настроения характерно для предменструального синдрома (отсюда другое название - предменструальное напряжение). Рассматривая эту группу заболеваний, можно отметить, что все они связаны с нарушениями в работе эндокринной системы, вызванными воздействием стрессовых факторов. Однако необходимо отметить, что в настоящее время неизвестны эндокринные нарушения, которые были бы специфичны для больных с данным психическим расстройством.

Физиологическая реакция на стресс

Симпатoadренaловaя система связывает головной мозг с другими органами. При активации этой системы соответствующие эффекты развиваются в течение нескольких секунд, тогда как для адекватного ответа других частей эн-

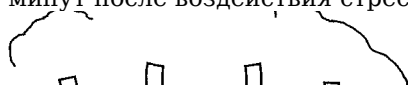
Гипоталамус

докринной системы иногда требуются минуты или даже часы. Обычно стимуляция симпатoadреналовой системы приводит к выбросу в кровь как адреналина, так и норадреналина. Однако считается, что при психологическом напряжении, связанном со страхом или трево-

Аденогипофиз

Надпочечники

гой, выброс адреналина преобладает. Согласно теории Г. Селье, при любом стрессовом воздействии на организм (ожог, физическая нагрузка, психоэмоциональное напряжение во время экзамена) в нем развивается стереотипная приспособительная реакция. Во время стресса усиливается секреция кортико-тропин-релизинг фактора (КРФ, кортиколиберина), который стимулирует выброс в кровь аденокортикотропного гормона (АКТГ). АКТГ синтезируется из предшественника проопиомеланокортина (ПОМК) и повышает синтез глюкокортикоидных гормонов (кортизола) в коре надпочечников. Все эти изменения становятся заметны уже через несколько минут после воздействия стресса (Рисунок 1).



Центры головного мозга

Лимбическая система МИНДАЛЕВИДНОЕ ТЕЛО

ГИППОКАМП

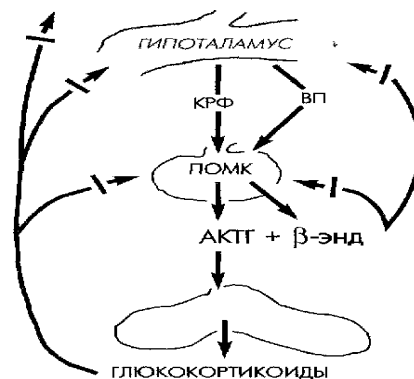
Рисунок 1. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система

и физиологический ответ на стресс.

КРФ = кортикотропин-релизинг фактор; ВП = вазопрессин;

ПОМК = проопиомеланокортин; АКТГ = аденокортикотропный гормон; р-энд = р-эндорфин.

Кроме того, выброс АКТГ в кровь стимулируется вазопрессином, концентрация которого во время стресса также повышается. Одновременно с АКТГ в крови увеличивается содержание эндогенного опиоида Р-эндорфина, синтезирующегося, как и АКТГ, из ПОМК. Кортизол и Р-эндорфин по принципу обратной связи регу-



лируют активность гипоталамуса и гипофиза. Важную роль в работе гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы играют лимбические структуры и центры головного мозга, отвечающие за высшую нервную деятельность. Одновременно в крови во время стресса снижается концентрация соматотропного гормона и тестостерона.

Совокупность таких взаимосвязанных и последовательно сменяющих друг друга изменений Г. Селье назвал "общим адаптационным синдромом".⁴ Адаптационный синдром - это быстрая стереотипная реакция организма в ответ на действие любого чрезвычайного раздражителя, который физиологически или психологически воспринимается как опасный или угрожающий. Выброс гормонов в кровь позволяет нам быстро адаптироваться к изменившимся внешним условиям, однако при этом подавляются некоторые другие физиологические функции (рост, половая активность). Во время стресса эти функции не играют жизненно важной роли, но они необходимы для нормального развития человека.

В последнее время пристальное внимание исследователей стал привлекать еще один аспект психофизиологического ответа на стресс. Так, оказалось, что некоторые психологические факторы могут регулировать активность иммунной системы, от которой зависит устойчивость организма к стрессу.^{5 6} Хорошо известно иммуносу-прессивное действие глюкокортикоидов, но нельзя исключить, что и другие гормоны способны влиять на иммунные процессы. Наконец, показано, что синтез самих стероидных гормонов в определенной степени зависит от активности иммунной системы.⁶

Доказательства важной роли стресса

в развитии психических расстройств

Приводит ли хронический стресс (т.е. длительное стрессовое воздействие и реакция на него) к развитию психических расстройств? В качестве примера можно рассмотреть случаи "психосоциальной" карликовости (см. выше). Показано, что дефицит соматотропного гормона является одним из характерных проявлений стрессовой реакции, более того, уровень СТГ снижается на фоне введения высоких доз экзогенных глюкокортикоидов. Следовательно, можно предполагать, что психические изменения обусловлены в данном случае определенными физическими нарушениями. Однако этот вывод противоречит данным о том, что при нормализации психосоциальной обстановки все нарушения, как физические, так и психические, быстро исчезают.

Наиболее убедительные доказательства взаимосвязи стрессовых реакций и психических расстройств были получены при изучении эндокринологических нарушений у больных с большой депрессией. Так, у большинства больных повышено содержание кортизола в крови, причем у половины из них уровень кортизола не снижается даже на фоне высоких доз декса-метазона (патологический дексаметазоновый тест). Связь стероидных гормонов с проявлениями депрессии подробно обсуждалась в недавно опубликованном обзоре научных данных.⁷ Можно предположить, что у больных с депрес-

сией должен быть повышен уровень АКТГ, однако результаты последних исследований этого не подтвердили,⁸ хотя и показано, что у больных с депрессией увеличена концентрация кортикотропин-релизинг фактора.⁹

Развитие психических расстройств может быть связано с постоянной, избыточной и неадекватной (в силу нарушения механизмов обратной связи) реакцией организма на раздражители. В этом случае у больных с онкологическими заболеваниями эндокринной системы должны чаще развиваться психические расстройства.

Так, у больных с феохромоцитомой (доброкачественной опухолью мозгового слоя надпочечников или дополнительной хромаффинной ткани) эпизодически происходит выброс в кровь большого количества адреналина и/или норадреналина, в результате чего развиваются приступы, практически не отличимые от приступов паники.¹⁰ После удаления опухоли приступы прекращаются.

Для больных с аденомой гипофиза (болезнь Кушинга) или опухолями надпочечников характерны определенные физические и биохимические изменения, известные как синдром Кушинга. Нередко у таких больных наблюдаются симптомы депрессии, клинически не отличимые от проявлений большой депрессии.¹¹ Более того, у части больных с синдромом Кушинга развивается психоз, а примерно у 10% - суицидальные мысли или намерения. Психические нарушения могут возникать как при опухоли гипофиза, так и надпочечников, однако обусловлены они, по видимому, гиперпродукцией глюкокортикоидов, а не АКТГ. Известно, что при лечении высокими дозами кортикостероидов возможно развитие психоза, а повышение концентрации эндогенных глюкокортикоидов нередко сопровождается депрессивным состоянием. Кроме того, при эндогенном синдроме Кушинга (вследствие опухоли гипофиза или надпочечников) снижена секреция тиреотропного гормона в ответ на тирео-тропин-релизинг фактор и соматотропного гормона в ответ на введение инсулина и развитие гипогликемии.¹⁰ У больных с депрессией, не имевших признаков синдрома Кушинга, эти фармакологические пробы приводят к аналогичным результатам. Однако при синдроме Кушинга снижен уровень кортикотропин-релизинг фактора, секреция которого ингибируется высокой концентрацией кортизола в крови (по принципу обратной связи). В отличие от больных с депрессией, введение КРФ лицам с синдромом Кушинга приводит к увеличению содержания АКТГ в крови.¹¹ Кроме того, при болезни Кушинга снижена секреция лютеинизирующего гормона в ответ на введение люли-берина (релизинг-фактора лютеинизирующего гормона) и не наблюдается подъема уровня пролактина во время сна.¹⁰

Гиперкортицизм и симптомы, характерные для болезни Кушинга, иногда развиваются при поражении более высоких структур головного мозга, например, при продуцирующей КРФ ганглиоцитоме.¹² Однако в большинстве случаев болезнь Кушинга обусловлена именно аденомой гипофиза, и при лечении таких больных эффективно удаление опухоли хирургическим путем.

В некоторых случаях для лечения болезни Кушинга используют антагонист серотонина ципрогептадин, но после отмены препарата может быстро развиваться рецидив заболевания. Метипрапон, блокирующий превращение 11-дезоксикортизола в кортизол и повышающий концентрацию дезоксикортикостерона и 11-дезоксикортизола в крови, малоэффективен при болезни Кушинга. Более действенный способ лечения таких больных - назначение аминоглутетимида или кетоканазола. Эти препараты действуют на многие ранние этапы метаболизма стероидных гормонов, в том числе - на превращение холестерина в прегненолон.¹³ Таким образом, выброс гормонов во время стресса может приводить к психологическим нарушениям, которые будут напоминать симптомы некоторых психических расстройств. После хирургического удаления гормонально-активной опухоли или медикаментозном снижении уровня гормонов в крови вся психопатологическая симптоматика обычно исчезает.

Экспериментальные модели стресса на животных

Какова истинная связь между стрессом и развитием тревожных или депрессивных расстройств? Для ответа на этот вопрос было разработано несколько экспериментальных моделей стресса на животных. Одна из первых моделей депрессии была основана на данных о том, что у многих больных с артериальной гипертензией на фоне приема резерпина развивались депрессивные симптомы. Кроме того, при * создании экспериментальных моделей широко используются методы разлучения, приобретенной беспомощности или хронического стресса (воздействие множественных стрессовых факторов в течение длительного времени). Однако эти модели неспособны адекватно отразить особенности депрессивных состояний у людей.

Современные теории развития большой депрессии

В настоящее время существует несколько гипотез механизмов депрессии. Banki, Nemeroff и соавторы⁹ полагают, что в развитии депрессии важную роль играет кортикотропин-релизинг фактор. По мнению этих авторов, депрессия связана с гиперпродукцией КРФ, усилением секреции АКТГ и повышением концентрации кортикостероидов в крови. Однако подтвердить или опровергнуть эту гипотезу достаточно сложно, т.к. неизвестно, повышается ли концентрация АКТГ в крови больных с депрессией (даже если уровень АКТГ измерять каждые 1-2 мин в течение 3 часов).⁸ В единственном исследовании, где показано, что уровень АКТГ у больных с депрессией повышен, были использованы неспецифические методы оценки. По результатам этой работы, уровень АКТГ оказался в целом значительно выше нормальных значений, и нельзя исключить, что в данном случае авторы измеряли не концентрацию АКТГ, а содержание в крови АКТГ-подобного фактора.⁷

Помимо этого, существуют гипотезы, связывающие развитие депрессии с низким уровнем норадреналина или моноаминов (дефицит норадреналина и/или серотонина), гиперчувстви-

тельностью бета-адренергических рецепторов, увеличением чувствительности пресинаптических и снижением чувствительности постсинаптических альфа-2-адренорецепторов, а также с нарушением механизмов регуляции одной или нескольких нейромедиаторных систем организма.¹⁴ Reiffer с соавторами¹⁵ полагают, что на фоне приема антидепрессантов увеличивается количество глюкокортикоидных рецепторов и, следовательно, повышается чувствительность механизмов обратной связи. Это предположение подтверждают результаты исследования Sapolsky с коллегами,¹⁶ которые показали, что при хроническом стрессе уменьшается количество глюкокортикоидных рецепторов в некоторых отделах головного мозга.

Лечение

Какое значение могут иметь эти данные для лечения больных с депрессией? За последние 30 лет было создано большое количество препаратов-антидепрессантов, однако ни один из них не обладает такой эффективностью, как электросудорожная терапия. Большинство трициклических антидепрессантов и ингибиторов МАО эффективны только у двух третей больных, кроме того, на фоне приема этих препаратов часто развиваются побочные реакции. Даже новейшие ингибиторы обратного захвата серотонина эффективны не у всех больных, хотя они и вызывают менее выраженные побочные реакции. Добиться ремиссии у больных, плохо поддающихся лечению, иногда позволяет сочетанное назначение препаратов. В работе, опубликованной в 1990 г., Г. Селье отмечал: "Особого внимания заслуживает механизм действия неспецифических методов лечения, особенно - электросудорожной терапии. Результаты ряда исследований указывают, что высокая терапевтическая эффективность этих неспецифических методов обусловлена, в основном, стимуляцией секреции эндогенного АКТГ и нормализацией функции коры надпочечников".⁴ Известно, что во время и после

электросудорожной терапии действительно наблюдается изменение ряда эндокринных параметров, в том числе усиление секреции АКТГ, кортизола, окситоцина, вазопрессина, пролактин, катехоламинов, дофамина и р-эндорфина, но не соматотропного гормона или ТТГ.¹⁸ К сожалению, этот инвазивный метод лечения также далеко не совершенен и нередко сопровождается выраженными побочными эффектами, например потерей памяти.

Как отмечалось выше, при лечении больных с синдромом Кушинга эффективны препараты, блокирующие синтез стероидных гормонов.⁷ Кроме того, эндокринные нарушения при синдроме Кушинга и большой депрессии во многом схожи и связаны, в основном, с избыточным уровнем кортикостероидов. Учитывая эти данные, мы использовали ингибиторы синтеза кортикостероидов для лечения 20 больных, страдающих большой депрессией, рефракторной к антидепрессантам.^{13,19,20} Из 17 больных, получивших лечение, у 11 наступила ремиссия разной степени выраженности. Так, у 8 больных симптомы депрессии отсутствовали в течение последующих 2 месяцев или более, а у 4 больных - в течение 2 лет и более. Возможно, что на фоне лечения снижается содержание стероидов в лимбических структурах (это относится не только к глюкокортикоидам, но и к другим стероидным гормонам надпочечников, также способным влиять на активность структур головного мозга).^{18,17} Все это может приводить к увеличению количества глюкокортикоидных рецепторов и снижению активности гипоталамо-гипофизарной системы (по принципу обратной связи). Подтверждением этой гипотезы служат предварительные данные по использованию антагониста глюкокортикоидных рецепторов RU 486 для лечения 40 больных с большой депрессией, рефракторной к действию антидепрессантов (Murphy et al, неопубликованные данные). Таким образом, регулирование уровня и чувствительности глюкокортикоидных рецепторов может быть одним из важных направлений исследований, которые предполагается провести в ближайшее время.

ЛИТЕРАТУРА

1. Selye H. *Stress in health and disease*. Butterworth Inc. 1976.
2. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 3rd ed, revised. American Psychiatric Association, Washington, DC, 1987.
3. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neural Neurosurg Psychiatry*. 1960; 23: 55-62.
4. Selye H. *The Physiology and Pathology of Exposure to Stress*. Montreal, Canada: Acta Inc; 1950.
5. Bateman A, Singh A, Krai T, et al. The immunohypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinol Rev*. 1989; 10: 92-112.
6. Whitcomb RW, Uehara WM, Wahl LM, Knazek RA. Monocytes stimulate cortisol production by cultured human adrenocortical cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988; 66: 33-38.
7. Murphy BEP. Steroids and depression. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1991; 38: 537-559.
8. Cairns M, Goodman BM, Lent SJ, et al. High intensity venous sampling of plasma ACTH: preliminary observations in normal and depressed subjects. Proceedings of the XXIIIrd Annual Meeting of the International Society of Psychoneuroendocrinology, Madison, WI, Aug 16-20, 1992: 72.
9. Banki CM, Bissette G, Arato M, O'Connor L, Nemeroff CB. Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depression and schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1987; 144: 873-877.
10. Bondy PK. Disorders of the adrenal cortex. Chapter 22 in *Williams' Textbook of Endocrinology*. JD Wilson, DW Foster, eds. WB Saunders Co; 1985: 861-862.
11. Gold PW, Loriaux DL, Roy A, et al. Responses to corticotropin-releasing hormone in the hypercortisolism of depression and Cushing's disease. *N Engl J Med*. 1986; 314: 1329-1335.
12. Asa SL, Kovacs K, Tindall GT, Barrow DL, Horvath E, Takef Y. CRF-producing hypothalamic gangliocytoma associated with pituitary

- corticotrophic cell hyperplasia: evidence for a hypothalamic etiology of Cushing's disease. Program of the 65th Annual Meeting of the Endocrine Society, San Antonio, Tx, June 8-10, 1983. № 441, p 191.
13. Murphy BEP. Treatment of major depression with steroid suppressive drugs. *J Steroid Biochem. Mol Biol*. 1991; 39: 239-244.
14. Nair NPV, Sharma M. Neurochemical and receptor theories of depression. *Psychiatr J Univ Ottawa*. 1989; 14: 328-341.
15. Peiffer A, Veilleux S, Barden N. Antidepressant and other centrally acting drugs regulate glucocorticoid receptor messenger RNA levels in rat brain. *Psychoneuroendocrinology*. 1991; 16: 505-515.
16. Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. Stress down-regulates corticosterone receptors in a sitespecific manner in the brain. *Endocrinology*. 1984; 114: 287-292.
17. de Montigny C, Chaput Y, Blier P. Lithium augmentation of antidepressant treatments: evidence for the involvement of the 5-HT system? In: Briley M, Filion G, eds. *New Concepts in Depression*. London: MacMillan Press; 1988.
18. Whalley LJ, Eagles JM, Bowler GNR et al. Selective effects of ECT on hypothalamic-pituitary activity. *Psychol Med*. 1987; 17: 319-328.
19. Murphy BEP, Dhar V, Ghadirian AM, Chouinard G, Keller R. Response to steroid suppression in major depression resistant to antidepressant therapy. *J Clin Psychopharmacol*. 1991; 11: 121-126.
20. Murphy BEP, Dhar V, Ghadirian AM, Fillipini D, Keller R, Chouinard G. Endocrine and psychiatric responses to inhibitors of steroid biosynthesis in patients with antidepressant-resistant major depression. Proceedings of the XXIIIrd Annual Meeting of the International Society of Psychoneuroendocrinology, Madison, WI, Aug 16-20. 1992.



Ivy-Marie BLACKBURN, PhD,
MA, DipClinPsychol, FBPsS,
CPsychol
New Castle Cognitive Therapy
Centre
Collingwood Clinic
St Nicholas Hospital
Jubilee Road
Gosforth
Newcastle upon Tyne NE3 3XT
ENGLAND

Роль КОГНИТИВНОЙ психотерапии в лечении тревожных расстройств и депрессии

Тревога и депрессии - на симптомы этих психических расстройств чаще всего предъявляют жалобы больные на приеме у врачей общей практики и в психиатрических стационарах. Goldberg и Nuxley (1992) установили, что депрессивные состояния и тревожные расстройства составляют около 90% от всех психических заболеваний, встречающихся в популяции, причем депрессия является наиболее часто диагностируемым психическим нарушением. Около четверти всех консультаций врачей общей практики в течение года связаны с психическими расстройствами, среди которых ведущее место занимают депрессии и тревожные состояния. Свыше 50% направлений в психиатрические стационары также обусловлены депрессией и тревожными расстройствами. При данных психических расстройствах может успешно применяться лекарственная терапия, которая эффективна примерно в 80% случаев. Тем не менее, следующие проблемы терапии остаются нерешенными:

- значительное количество больных устойчиво к лекарственной терапии;
- несмотря на продолжение приема антидепрессантов, остается риск развития рецидива: в течение года возврат симптомов заболевания отмечался у 36% больных, получавших медикаментозное лечение (Keller and Shapiro, 1981) и в течение последующих двух лет - у 34-57% больных (Priest and Kupfer, 1986);
- многим больным противопоказан прием психотропных препаратов в связи с наличием определенных соматических заболеваний. Часто больные просто отказываются принимать препараты, особенно анксиолитики, объясняя это боязнью развития привыкания.

Все вышеперечисленные факты, повышенный риск суицида (особенно при депрессивных состояниях) и экономический ущерб, обуслов

ленный потерей трудоспособности, еще раз убеждают нас в необходимости дополнить наш терапевтический арсенал самыми эффективными методами лечения депрессии и тревожных расстройств. Описанная в следующих разделах когнитивная терапия является психотерапевтическим методом с достоверно доказанной эффективностью. Когнитивный подход может использоваться в качестве альтернативной терапии или в дополнение к медикаментозному лечению.

Когнитивная теория эмоциональных расстройств

Когнитивная теория была разработана на основе теоретических подходов и представлений о мышлении, эмоциях и поведении человека. Чтобы понять логику когнитивной терапии, необходимо ознакомиться с ее основными понятиями и эмпирическим обоснованием. Когнитивная теория (Бек, 1967, 1976) основана на модели обработки информации, предложенной экспериментальной познавательной (когнитивной) психологией. Теория обработки информации часто использует в качестве модели сравнения компьютер. В соответствии с этой теорией, наиболее полного адекватного понимания психической деятельности человека можно достичь, учитывая, как обрабатывается и используется информация, поступающая из внешних (окружающий мир) и внутренних (мысли, чувства, физические ощущения) источников. Таким образом, человек рассматривается как некая система, активно включенная в процессы отбора, трансформации, кодировки, хранения, возврата и обработки информации. При эмоциональных расстройствах данный процесс переработки информации искажается. На *Рисунке 1* схематично представлена модель переработки информации и процесс развития депрессии.

На данном рисунке когнитивная структура представлена как комплекс представлений человека о собственной личности и окружающем мире, полученный на основе предыдущего опыта. Когнитивное содержание включает в себя основные убеждения, позиции или схемы, которые могут способствовать усилению чувства уязвимости, беззащитности и приводить к развитию депрессии или тревожных состояний. В качестве начальной стадии неверного алгоритма (*первичная неправильно адаптированная или дезадаптированная схема*) выступают собственные мысли типа "Я недостоин быть любимым. У меня отсутствуют необходимые для этого качества". Данная схема является безусловной, представления человека о себе самом преломлены через призму данного утверждения, но не выражаются в его словах и поступках. Следующая стадия (*вторичная схема*): "Даже если меня никто не любит, жизнь не так уж плоха, и стоит того, чтобы жить". Данный этап уже не столь однозначен, и преобладание нормальных путей обработки информации оставляет человеку возможность почувствовать себя счастливым.

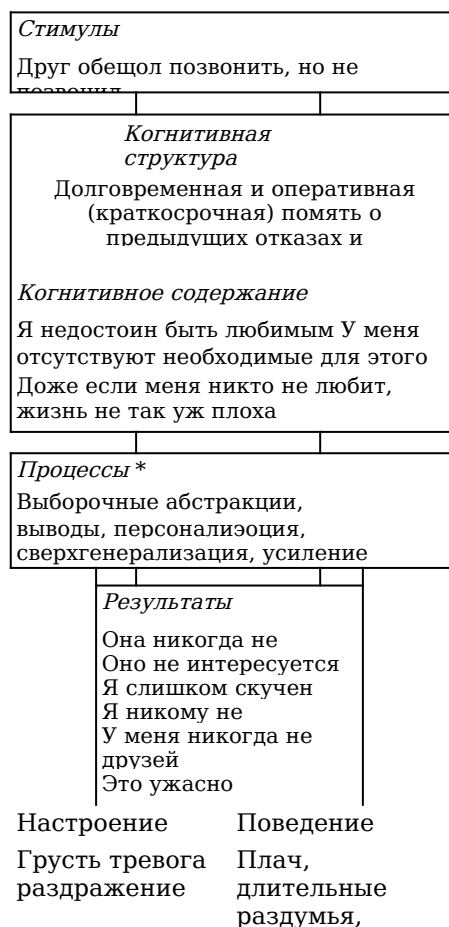


Рисунок 1. Модель переработки информации и депрессия.

Эти алгоритмы могут оставаться в неактивном, "дремлющем" состоянии, что, по когнитивной теории эмоциональных расстройств, обуславливает периоды ремиссии. Однако оп-

ределенные обстоятельства или ситуации могут служить причиной, активизирующей механизмы развития депрессии и тревожных состояний. Однажды активизированная схема начинает без разбора применяться в следующих и следующих ситуациях. Как отображено на *Рисунке 1*, эти дисфункциональные схемы прежде всего поддерживаются различными тенденциозными взглядами и предубеждениями. Если поступающая информация хоть в какой-то мере может быть интерпретирована как тревожная или подавляющая, это приводит к искажениям переработки информации. Таким образом, при *депрессии* содержание мыслей или конечных когниций будет включать:

- негативное отношение к самому себе;
- негативное отношение к миру;
- негативное отношение к окружающим. При *тревожных расстройствах* вместо данной негативной когнитивной триады наблюдается тревожная когнитивная триада:

® человек считает себя уязвимым и беззащитным;

- окружающий мир представляется ему враждебным;

в будущее кажется непредсказуемым и угрожающим.

Последующие настроение и поведение вполне соответствуют этим интерпретациям, или так называемым "*автоматическим (непроизвольным) мыслям*". Данные мысли обозначены как автоматические, так как их можно рассматривать как привычку или рефлекс данного индивидуума, возникающие в ответ на определенные ситуации. Эти мысли могут быть сознательными, полусознательными или бессознательными и являются основным объектом работы для когнитивной терапии. Двойные стрелки на схеме указывают, что, будучи однажды задействованными, паттерны, подавленного или тревожного настроения и поведения фиксируются в сознании. Существующий механизм обратной связи, возможно, функционирующий посредством ассоциативных сетей головного мозга, способствует активации памяти о подавленном или тревожном состоянии. Затем активизируются депрессогенные и анксиогенные схемы, процесс переработки информации все более искажается, мысли и настроение приобретают все более и более подавленный или тревожный оттенок. В соответствии с когнитивной теорией, этот порочный цикл объясняет, каким образом определенные обстоятельства способствуют развитию или поддержанию депрессивного или тревожного состояния.

Beck (1987) вполне справедливо настаивает на том, что когнитивные теории не противоречат биологическим. Когнитивные и биологические симптомы в целом можно рассматривать как две стороны, образующие один и тот же угол. С точки зрения Beck, когнитивные теории могут считаться приоритетными только в отношении одного типа депрессивных состояний: униполярной, неэндогенной, ситуативной (реактивной) депрессии. Beck также указывает на два личностных фактора, определяющих имен-

но те стрессовые ситуации, которые запускают дисфункциональные схемы переработки информации. Это "социотрофия" (конформность) и "автономия". Социотрофия характерна для людей, которые придают огромное значение "хорошим отношениям с окружающими, концентрируясь на приятии, близости, поддержке, охотно подчиняются". Другая личностная характеристика - автономия - свойственна людям, которые дорожат "независимостью, самостоятельностью, возможностью выбора, собственными достижениями и целостностью своей личности, не выносят психологического давления" (Beck и соавт, 1983). Таким образом, если негативный характер мыслей и ошибки в процессе переработки информации наблюдаются при всех типах депрессии и являются ее симптомами, причинно-следственная модель указывает на различные типы личности, специфические схемы и соответствующие стрессовые факторы, применимые только в случае ситуативной, непсихотической униполярной депрессии.

Экспериментальное обоснование когнитивного подхода

Многие исследования подтверждают эффективность когнитивной терапии при лечении депрессии (Наага и соавт, 1991), тревожных состояний и панических расстройств (Mogg и соавт, 1991; Blackburn и Davidson, 1990). Как показано в проведенных исследованиях, больные в депрессивном состоянии, по сравнению с больными другими психическими расстройствами и контрольными группами, демонстрируют более негативное содержание мыслей, безнадежность и более выраженные депрессогенные схемы. Процесс переработки информации у таких больных более искажен, а их поведение соответствует общему негативному настрою. У больных с тревожными расстройствами отмечаются мысли и мысленные образы, наполненные ощущениями собственной незащищенности, неадекватности, потери самоконтроля, собственной ущербности в глазах общества (страх быть высмеянным), болезни, физического вреда и смерти. При панических расстройствах больные, как правило, подвержены размышлениям о грозящих им физическом ущербе или повреждениях. Для таких больных особенно характерны нарушения восприятия, когда внимание концентрируется преимущественно на якобы угрожающих факторах, причем так, как обычно не бывает у здоровых людей. Более подробную информацию можно найти в обзорных статьях, на которые мы ссылались выше.

Эффективность терапии, разработанной на основе теоретических построений, конечно, не может рассматриваться как абсолютное доказательство истинности данной теории. И все же - если какая-либо теория способна подсказать эффективный терапевтический подход, то, по крайней мере, можно говорить о ее эвристической состоятельности.

Эффективность когнитивной терапии анализировалась во многих исследованиях при лечении больных с депрессивными расстройствами и, в меньшей мере, больных с паническими расстройствами. Было показано, что когнитив

ный подход является эффективным терапевтическим методом. Следующий раздел статьи посвящен описанию этих исследований и основных терапевтических методов.

Эффективность терапии

Опубликовано довольно много обзоров контролируемых исследований эффективности когнитивной терапии (например, Blackburn, 1988; Dobson, 1989). Как было показано, когнитивная терапия по своей эффективности не уступает лекарственной. Многие исследования даже указывают на то, что когнитивный подход более эффективен, нежели медикаментозное лечение. Если учесть, что во всех проведенных исследованиях антидепрессанты одного или другого типов применялись в стандартных терапевтических дозах, то полученные данные имеют огромное значение для психотерапии. Dobson (1984) провел сравнительный обзор ²⁸ контролируемых клинических исследований эффективности различных терапевтических подходов при лечении депрессии. Он установил, что состояние больных, получавших когнитивную терапию, в среднем было лучше по сравнению с 70% больных, получавших медикаментозное лечение. По сравнению с "очередниками" (контрольными группами, не получавшими никакого вида лечения), пациенты, получавшие когнитивную терапию, чувствовали себя лучше, чем 98% лиц из контрольных групп. Также было установлено, что у больных, получавших когнитивную терапию, исход заболевания в среднем был более позитивным, чем у 67% больных, получавших бихевиоральную терапию. Как уже упоминалось ранее, на фоне отсутствия устойчивости к лекарственной терапии остается нерешенной проблема высокой частоты развития рецидивов. В связи с этим весьма актуальным является вопрос долгосрочной эффективности лечения. Изучению данного аспекта посвящено 6 исследований (см. Blackburn and Davidson, 1990; Shea и соавт, 1992), в которых анализировали продолжительность эффекта когнитивной терапии по сравнению с лекарственной терапией антидепрессантами. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что применение когнитивной психотерапии снижает риск развития рецидивов депрессии. Однако более строго контролируемые исследования данного аспекта пока не проводились. Таким образом, можно заключить, что когнитивная психотерапия позволяет больным разработать механизм "совпадающего поведения" (coping), позволяющий добиваться продолжительной ремиссии. Пока неясно, обусловлен ли данный эффект длительными изменениями когнитивного статуса и основных личностных позиций, что, таким образом, прерывает схему развития депрессии. Опубликовано несколько работ, описывающих контролируемые исследования эффективности когнитивной психотерапии при лечении тревожных расстройств (Blackburn and Davidson, 1990). И контролируемые, и неконтролируемые исследования (сравнительно с терапией производными бензодиазепам и/или контрольной группой) показали, что когнитивные методы в комбинации с бихевиоральными эф-

фективны при лечении генерализованных тревожных расстройств и панических расстройств. В последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих о развитии привыкания к производным бензодиазепам. В связи с этим фактом описанные выше результаты применения немедикаментозных методов лечения представляют собой особый интерес.

только в качестве примеров, вспомогательного инструмента, чтобы объяснить проблемы поведения, понять характерные проблемные ситуации и обозначить возможные задействованные схемы и внутренние позиции

Сотрудничество Пациент и психотерапевт вместе обсуждают, как бороться с проблемой, пытаются определить дисфункциональные паттерны мышления и найти им альтернативы. Такая модель - это сотрудничество двух ученых, работающих в одной сфере деятельности

Стиль терапии Хотя психотерапевт всегда занимает активную директивную позицию, но основной стиль терапии - мягкий опрос, так называемые *Сократовские наводящие вопросы*. Мягкий опрос более способствует прояснению проблем и поиску путей их решения по сравнению с разговорами и предписаниями

Домашняя работа пациента Терапевт и пациент обсуждают проблему, на основе проведенного обсуждения совместно ставят задачу, например, опробовать новый способ поведения, выявить непроизвольные мысли, возникающие в определенных ситуациях, начать поиск альтернативных путей интерпретации. Назначаемые пациенту домашние задания служат связующим звеном между основными занятиями и обеспечивают непрерывность терапевтического процесса. Выполнение домашней работы также способствует развитию самоконтроля и умению работать в сотрудничестве

Методы когнитивной терапии

Когнитивная терапия является видом непродолжительной психотерапии, проводимой за 20-25 занятий в течение трех-четырех месяцев. В настоящее время опубликовано несколько работ, посвященных данному виду психотерапии (Beck и соавт, 1979; Beck and Emery, 1985; Hawton и соавт, 1989; Blackburn и Davidson, 1990), а также пособия самопомощи для непрофессионалов (Blackburn, 1987). Когнитивная терапия разработана на основе теоретических представлений о различных уровнях переработки информации. Когнитивный подход не является готовым набором техник, терапевт обязан иметь достаточный опыт, знания и качества, необходимые для успешного лечения - теплое отношение к пациенту, понимание, искренность. Врач также должен уметь концептуализировать каждый индивидуальный случай в рамках когнитивной теории и соответственно адаптировать свои методы. Целью как бихевиоральной, так и когнитивной терапии является не только помочь разрабо-

Кратков описание 20-25 занятий в течение 3-4 месяцев. Каждое занятие проводится в соответствии с планом, составленным терапевтом совместно с пациентом

Проблемы ориентации 'здесь и теперь' Цель

Таблица 1. Основные характеристики когнитивной терапии.

терапии - выявить проблемное поведение, ситуативные проблемы, ключевые автоматические мысли и основные схемы. Последнее используется

татель пациенту альтернативный паттерн поведения, но и изменить его отношение к самому себе, к окружающему миру, к собственному будущему. Особенно эффективны бихевиоральные методы в отношении таких когний, как чувство самоконтроля, совладания с собой (coping) и осознание эффективности собственной деятельности (self-efficacy). К таким методам относятся, например, техника релаксации, методы решения проблем и самопринятие.

Таблица 1 описывает основные характеристики когнитивной терапии. Терапия проводится в несколько этапов. Первый этап обычно касается проблем поведения (сниженная активность, отсутствие мышечного тонуса). Затем начинается анализ и целенаправленное изменение так называемых автоматических, непроизвольно возникающих мыслей, которые сопровождают подавленное настроение и неадекватное поведение (например: "Я выставляю себя дураком", "Я близок в полном краху", "Я беспомощен", "Меня никто не любит"). На заключительной стадии обозначают внутренние позиции и схемы, лежащие в основе прогрессии ощущения незащитности вплоть до депрессии и тревожных расстройств, и помогают пациенту изменить их. Основные примеры представлены на *Рисунке 1*. Другими типичными при депрессии мыслями могут быть следующие умозаключения: "Если я не добиваюсь успеха во всем, что я делаю, я никчемный и бесполезный человек", "Просить о помощи - показать свою слабость", при тревожных расстройствах: "Если я позволю себе расслабиться, произойдет что-то

ужасное", "Меня мучает тревога, я могу потерять контроль над собой и сойти с ума".

Кто может проводить когнитивную психотерапию

В принципе, когнитивную терапию больным с депрессиями и тревожными расстройствами могут проводить любые профессиональные медицинские работники, в том числе медсестры и санитары психиатрических стационаров, социальные работники, врачи общей практики, а также психологи и психиатры. Кроме того, необходимо иметь хорошие знания в области психопатологии, опыт работы с психотерапевтическими методами, глубокое понимание когнитивных теорий, опыт практической когнитивной психотерапии под руководством опытного специалиста.

Выводы

Когнитивный подход при лечении депрессии и тревожных состояний основан на теоретических предпосылках, дополненных эмпирическим обоснованием. Когнитивная теория постоянно совершенствуется, учитывая результаты проводимых исследований. Различные клинические контролируемые исследования • продемонстрировали эффективность когнитивной теории в отношении униполярной депрессии с наличием или отсутствием эндогенной симптоматики. Меньшее количество исследований посвящено проблеме лечения тревожных расстройств. Результаты этих исследований указывают на эффективность ког-

нитивной терапии при тревожных расстройствах при наличии или отсутствии панических реакций. Однако основные перспективы когнитивного подхода связывают не столько с его эффективностью, сколько с возможным снижением частоты развития рецидивов, ведь,

ЛИТЕРАТУРА

1. Beck AT. *Depression: Clinical, Experimental and Theoretical Aspects*. New York: Hoeber; 1967.
2. Beck AT. *Cognitive Therapy and the Emotional Disorders*. New York: International Universities Press; 1976.
3. Beck AT. Cognitive models of depression. *J Cognitive Psychother*. 1987; 1: 5-37.
4. Beck AT, Epstein N, Harrison R. Cognitions, attitudes and personality dimensions depression. *Br J Cognitive Psychother*. 1983; 1: 1-11.
5. Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G. *Cognitive Therapy of Depression*. New York: Guilford Press; 1979.
6. Beck AT, Emery G. *Anxiety Disorder and Phobias: A Cognitive Perspective*. New York: Basic Books; 1985.
7. Blackburn IM, Davidson KM. *Cognitive Therapy for Depression and Anxiety. A Practitioner's Guide*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1990.
8. Blackburn IM. *Coping with Depression* 1987. Edinburgh: W. and R. Chambers Ltd; 1987.
9. Blackburn IM. *An Appraisal of Comparative Trials of Cognitive Therapy*. In: Perris C, Blackburn IM, Perns H, eds. Heidelberg: Springer Verlag; 1988.
10. Dobson KS. A meta-analysis of the efficacy of cognitive therapy for depression. *J Consult Clin Psychol*. 1989; 57: 414-419.
11. Goldberg D, Huxley P. *Common Mental Disorders. A Bio-social Model*. London: Routledge; 1992.
12. Haaga DA, Dyck M, Ernst D. Empirical status of cognitive theory of depression. *Psychol Bull*. 1991; 110: 215-236.
13. Hawton K, Salkovskis PM, Kirk J, Clark DM. *Cognitive Behaviour Therapy for Psychiatric Problems ^ A Practical Guide*. Oxford: Oxford University Press; 1989.
14. Keller MB, Shapiro RW. Major depressive disorder: initial results from a one year prospective, naturalistic follow-up study. *J Nerv Ment Dis*. 1981; 169: 761-768.
15. Mogg K, Matthews A, May J, Grove M, Eysenck M, Weinman J. Assessment of cognitive bias in anxiety and depression using a colour perception task. *Cognition Emotion*. 1991; 5: 221-238.
16. Prien RF, Kupfer DJ. Continuation drug therapy for major depressive episodes: how long should it be maintained? *Am J Psychiatry*. 1986; 143: 18-23.
17. Shea MT, Elkin I, Imber SD, et al. Cause of depressive symptoms over follow-up. *Arch Gen Psychiatry*. 1992; 49: 782-787.

как известно, проблема достижения продолжительной ремиссии до сих пор не решена. К сожалению, эти надежды пока основаны только на результатах недостаточно строго контролируемых исследований.

Следует ли рассматривать тревожно-депрессивное расстройство как отдельную нозологическую единицу?

B.Buda, Венгрия

Несомненно, да, учитывая современные нозологические подходы к диагностике психических заболеваний. В настоящее время у нас просто нет других ясных и однозначных критериев психических расстройств, в основе которых лежали бы концептуальные представления об этиологии и патогенезе этих заболеваний. Следовательно, только результаты краткосрочных и долгосрочных клинических исследований, а также анализ эффективности различных антидепрессивных средств позволяют нам выделить определенные синдромы, имеющие практическое или теоретическое значение. Например, врачи общей практики нередко наблюдают больных, у которых в данный момент преобладают симптомы тревожного невроза или другого тревожного расстройства, но при этом все первичные нарушения (когнитивные функции, данные анамнеза, нарушения сна, а также длительность симптоматики) указывают на то, что основным заболеванием является депрессия. Лечение в этом случае должно быть направлено на устранение именно депрессии, и, пока это заболевание остается недиагностированным, едва ли можно рассчитывать на улучшение состояния больного. В современной психиатриче

ской практике терапия больных с депрессией и некоторыми формами тревожных расстройств (паническим расстройством, устойчивыми страхами, простыми фобиями) во многом одинакова. Показано, что при этих тревожных расстройствах эффективны антидепрессанты, более того, дозы препаратов, концентрация их в сыворотке крови, продолжительность назначения и пр. оказываются такими же, как и при лечении больных с депрессией. Вопрос о тревожно-депрессивном синдроме как отдельной нозологической единице приобретает особую важность, если учитывать, что проявления тревожности могут маскировать классические симптомы депрессии, приводя к ошибочным диагнозам и неэффективному лечению. Я считаю, что возможная взаимосвязь тревожности и депрессии должна быть предметом будущих исследований, в которых биологам, клиницистам, психиатрам и др. предстоит решить ряд сложных практических и научных проблем.



Bela BUDA,

Vice President of the Hungarian Psychiatric Society
Scientific Director of the Institute of Alcoholology
Psychiatrist at the National Institute of Sports Medicine
Head Department of Psychotherapy PO Box 3» 152S
BUDAPEST

* '«*.

2 М. Мај, Италия

Термины "тревожность" и "депрессия" имеют несколько значений и нередко используются для описания: 1) естественных эмоциональных реакций на воздействие стрессовых факторов; 2) клинических симптомов, возникающих при различных психиатрических и непсихиатрических состояниях; 3) симптомов, характерных для определенных психических расстройств; 4) как специфические диагностические критерии ("генерализованное тревожное расстройство", "большая депрессия").



Для депрессивного синдрома характерны проявления тревожности, а при диагностике тревожных состояний в качестве одного из симптомов указывается подавленное настроение. Депрессивные и тревожные синдромы имеют много общих психических и соматических симптомов, на что одно значно указывает сравнение соответствующих пунктов шкал Гамильтона для оценки депрессии и

тревожности.

Таким образом, концептуально-смысловые понятия тревожности и депрессии имеют много общего, что подтверждается высокой сочетаемостью симптомов депрессии и тревожности в повседневной клинической практике. Известно, что симптомы большой депрессии отмечаются у 2/3 больных с агорафобией и паническим расстройством, а у 38% больных, вместо предполагаемого диагноза тревожного расстройства, в дальнейшем диагностируют депрессию или смешанное тревожно-депрессивное расстройство.

Наиболее убедительные данные "единства" депрессии и тревожных расстройств были получены в ходе популяционно-эпидемиологических исследований, где показано, что в общей популяции встречаются, в основном, больные с сочетанием симптомов тревожности и депрессии. Именно эти данные послужили основанием для выделения в МКБ-10 такой отдельной нозологической единицы, как "смешанное тревожно-депрессивное расстройство".

В настоящее время решается вопрос о включении тревожно-депрессивного расстройства в DSM-IV. Однако некоторые специалисты возражают против этого, указывая, что высокая распространенность "смешанного тревожно-депрессивного расстройства" в общей популяции может отражать недостаточную подготовленность врачей общей практики, слишком короткий период наблюдения и пр. Мне кажется, что это достаточно важный момент, который ставит под сомнение правомерность диагноза "смешанного тревожно-депрессивного расстройства".

Более того, решения, которые предлагает оперативная группа по пересмотру DSM, также не лишены недостатков (проведение опытными клиницистами полевых исследований для стандартизации диагностических критериев). Современные способы оценки и диагностические критерии могут быть просто недостаточно чувствительны, и тогда слабо выраженное, "пограничное" патологическое состояние будет отброшено как "несуществующее".

Mano MAJ
Professore Ordinario Institute di Psichiatria 11° Ateneo
Facoltà Medicina e Chirurgia Università di NAPOLI

Тревожно-депрессивное расстройство — **отдельная**
нозологическая единица

3 G.E. Gamez, Филиппины



Да, и вот почему:

тактики лечения больных, которые должны получать антидепрессанты и транквилизаторы или другие лекарственные средства, обладающие двойным эффектом. 3. Такой подход, несомненно, повлияет на дифференциальную диагностику других психических и соматических заболеваний, при которых могут наблюдаться симптомы тревожности и депрессии.

Gilberto E. GAMEZ, MD FPPA
Professor, Department of Neurology & Psychiatry
Faculty of Medicine & Surgery University of
Santo Tomas MANILA

1. Высокая сочетаемость и распространенность этих синдромов в клинической практике. Симптомы тревожности наблюдаются у многих больных с большой депрессией. Для некоторых тревожных расстройств характерны биологические или психологические проявления депрессии.
2. Выделение тревожно-депрессивного расстройства в качестве отдельной нозологической единицы будет играть важную роль в выборе

4 D. Moussaoui, *Марокко*

Типологическое разграничение депрессивных состояний, сопровождающихся психомоторной заторможенностью или возбуждением, может иметь большое клиническое, терапевтическое и прогностическое значение. В связи с этим на вопрос: "Является ли тревожно-депрессивное расстройство отдельной нозологической единицей?", следует ответить:

"Нет, но..."



1. Нет, потому что отсутствуют убедительные доказательства существования особой, "тревожной" формы депрессии. Симптомы тревожности нередко наблюдают у больных с депрессией. Однако какой именно уровень тревоги должен соответствовать тревожной депрессии? Более того, хорошо известна высокая сочетаемость депрессивных и тревожных расстройств (проявления тревожного расстройства наблюдают примерно у одной трети больных с депрессией). В настоящее время нет оснований разделять депрессивные состояния с учетом проводимой медикаментозной терапии (при тревожной депрессии используют антидепрессанты с седативными или анксиолитическими свойствами, при преобладании симптомов психомоторной заторможенности - антидепрессанты и психостимуляторы). Результаты клинических исследований, прове-

денных в середине 80-х годов, свидетельствуют об одинаковой терапевтической эффективности имипрамина и бензо-дiazепина у больных с генерализованным тревожным расстройством, принимавших эти препараты, в течение 8 месяцев. С другой стороны, в настоящее время отсутствуют данные о том, что антидепрессанты одной определенной фармакологической группы более эффективны при лечении больных с тревожной депрессией.

2. Известно, что у больных с депрессией и высоким уровнем тревоги долгосрочный прогноз менее благоприятен (включая смертность), чем у лиц, страдающих депрессией, но не имеющих выраженных признаков тревожного расстройства. Например, для больных с депрессией и выраженной тревожностью характерен более высокий риск самоубийства.

Таким образом, хотя тревожная депрессия не выделена в DSM-III-R или МКБ-10 как отдельная нозологическая единица, практические врачи должны обращать особое внимание на больных с высоким уровнем тревоги, принимать все необходимые меры для снижения напряженности и обязательно оценивать наличие у таких больных суицидальных мыслей или намерений.

I^{Dr} Driss Moussaoui
Centre Psychiatrique Universitaire Ibn Rochd
Rue Tank Ibn Zlad CASABLANCA

5 G. Heinze, *Мексика*

Симптомы тревожности наблюдаются



практически у всех больных с депрессией. Для того чтобы провести дифференциальный диагноз между истинным тревожным расстройством и проявлениями тревожности у больных с депрессией, крайне важно правильно оценить тяжесть и продолжительность соответствующих симптомов.

Я согласен с тем, что симптомы тревожности и депрессии часто сочетаются. Тревожное состояние характерно для большинства больных с депрессией, получающих терапию амбулаторно или в условиях стационара.

Достаточно часто у больных не удается разделить проявления тревожности и депрессии или определить последовательность развития симптомов. Высокая сочетаемость симптомов тревожности и депрессии, в какой-то мере, оправдывает выделение тревожно-депрессивного синдрома в самостоятельную нозологическую форму. Однако повторяю

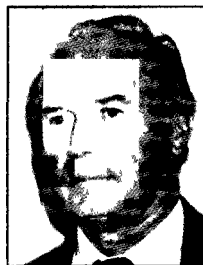
еще раз, тщательная оценка выраженности и продолжительности клинической симптоматики, а также анализ предшествующих эпизодов нередко позволяют разделить депрессивные и тревожные состояния.

Тревожно-депрессивный синдром - это диагностическая категория, имеющая большое патофизиологическое и терапевтическое значение. Высокая сочетаемость тревожных и аффективных расстройств должна учитываться при выборе краткосрочного и долгосрочного медикаментозного лечения. Новые нозологические системы классификации психических расстройств (DSM-III-R и МКБ-10) позволяют более точно разделять тревожные и депрессивные состояния, но это вовсе не означает, что при истинной депрессии не может наблюдаться высокого уровня тревоги. , "Тревожно-депрессивное расстройство" как отдельная нозологическая единица может быть диагностировано у достаточно большого количества больных.

Prof Gerardo Heinze
Jefe de la Division de Investigaciones Clínicas
Instituto Mexicano de Psiquiatría Acatlan Camino
a Xochimilco 101 MEXICO 22

6 С. Carbonell Masia, *Испания*

В основе классификации заболеваний могут лежать принципы этиологии, патофизиологии и симптоматики. Когда первые два аспекта заболеваний остаются неизвестными, для их номенклатуры, и классификации используется характерная клиническая картина. Такой клинико-феноменологический подход позволяет выявить высокую сочетаемость тревожных и депрессивных состояний у больных, обращающихся к врачам общей практики. При тревожном расстройстве очень часто наблюдается подавленное настроение, которое может быть следствием определенных ограничений и субъективных переживаний, испытываемых больным с высоким уровнем тревоги. С другой стороны, депрессивные состояния нередко сопровождаются клиническими проявлениями тревожности, выраженность которых зависит от динамики симптомов аффективного расстройства. Однако эти примеры не отражают всех случаев, когда для клинической картины, заболевания характерно сочетание тревожных и депрессивных симптомов. Опыт, накопленный клиницистами за последние годы, свидетельствует о существовании такой отдельной нозологической формы психических заболеваний, как смешанное тревожно-депрессивное расстройство. Смешанное тревожно-депрессивное расстройство может быть диагностировано у больных, состояние которых не отвечает



всем критериям депрессии или тревожного расстройства, а патопсихологическая симптоматика слабо или умеренно выражена. Понятие "тревожная тимопатия", введенное Lopez Ibor в 1959 г. (1), тесно связано со смешанным тревожно-депрессивным расстройством, выделенным в МКБ-10 как отдельная нозологическая единица.

L. Ibor был первым, кто при лечении больных с дистимией с успехом использовал низкие дозы антидепрессантов.

Однако в настоящее время достаточно мало известно о динамике, характере наследования или эффективности медикаментозной терапии смешанного тревожно-депрессивного расстройства. Неоднозначное отношение специалистов к возможности существования такой отдельной нозологической формы не позволяет включить смешанное тревожно-депрессивное расстройство в официальную номенклатуру психических болезней DSM-IV. Это психическое расстройство, по-видимому, следует отнести к числу состояний, которые только в будущем могут быть выделены в отдельные диагностические категории.

Carlos Carbonell Masia
Profesor Titular de Psiquiatria de la
Universidad Complutense Hospital
Clinico de San Carlos de la Facultad de
Medicina MADRID 3

1. Lopez Ibor JJ. La Angustia Vital. Paz Montaluo: Madrid; 1959

Антидепрессант тианептин: новые перспективы в лечении аффективных расстройств
Dr Helene OLLAT

Ex-Chef de Clinique Assistante des Hopitaux de Paris



С момента открытия антидепрессивных свойств имипрамина и ингибиторов МАО прошло уже более 30 лет, и в настоящее время в арсенале врачей появилось много различных антидепрессантов. Какими должны быть антидепрессанты нового поколения?

С клинической точки зрения новый антидепрессант должен обладать определенными преимуществами: более высокой эффективностью в целом и/или у отдельных больных, более быстрым действием, более высокой переносимостью, уменьшение риска, связанного с передозировкой препарата, отсутствием взаимодействия с другими лекарственными средствами, кратковременным и долговременным действием. С точки зрения патофизиологии, новый антидепрессант должен обладать свойствами, позволяющими ему максимально вписываться в нейробиологические механизмы аффективных расстройств или, поскольку эти механизмы до конца не изучены, обеспечивать новые подходы в лечении депрессии.

Основная цель данного обзора клинических и фармакологических свойств тианептина - показать, что этот оригинальный трициклический антидепрессант бензодиазепинового ряда (*Рисунок 1*) удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к новым препаратам для лечения депрессии.

Клинические свойства тианептина

Эффективность тианептина при лечении больных с депрессивным синдромом (как с меланхолией, так и без нее) и дистимическими расстройствами убедительно показана в ряде исследований, проведенных с применением достаточно строгих методик и критериев: двойной слепой сравнительный метод исследования эффективности тианептина и известных антидепрессантов, например, имипрамина или amitриптилина; включение в исследование больных в соответствии с требованиями DSM-III и при достижении пороговых значений оценочных шкал (например, не менее 20 баллов

по шкале депрессии Монтомгери-Осберг, MADRS); исключение случаев положительной реакции на плацебо; оценка эффективности лечения с применением общепринятых шкал, таких как шкалы Гамильтона для оценки уровня депрессии (HDRS), шкала депрессии Монтомгери-Осберг (MADRS), опросник клинических симптомов Хопкинса (HSCL) и т.д. с параллельной оценкой симптомов тревожности (по шкале Гамильтона, HARS) и переносимости лечения (CHES).

Эти исследования показали, что по скорости достижения терапевтического эффекта и общей эффективности тианептин (в дозе 37,5 мг/день, разделенной на три приема по 12,5 мг) был близок к известным антидепрессантам. Например, после 6 недель лечения, общий балл по шкале MADRS снижался на 64% (по сравнению с 69% в случае лечения amitриптилином), при этом положительный результат лечения отмечен у 78% больных (для amitриптилина -

Рисунок 1. Структурная формула тианептина.

Тианептин - ***H Ollat***

84%).^{1,2} Однако по таким параметрам, как переносимость, предупреждение рецидивов и определение терапевтического профиля, тианептин заметно превосходил препарат сравнения. *Хорошая переносимость тианептина*, которая предполагалась при изучении фармакологических свойств препарата, была подтверждена в клинических исследованиях, в частности, не выявлено каких-либо клинических и электрофизиологических проявлений седативного действия и других психотонических эффектов тианептина. Препарат не обладает антихолинэргической активностью и не влияет на функциональные показатели сердечно-сосудистой системы и электрическую активность сердца. Он также не оказывает влияния на функцию эндокринной системы, системы крови, почек, печени и не вызывает сдвигов показателей метаболизма даже у пожилых больных, постоянно принимающих препарат в течение года. Не отмечено появления каких-либо общих или психиатрических симптомов лекарственной зависимости после прекращения лечения, даже у больных алкоголизмом и наркоманией. Побочные действия тианептина наблюдались редко и включали желудочно-кишечные расстройства (боли в области желудка, тошнота, нарушение функции толстого кишечника), головокружение и головную боль. Контролируемые исследования подтвердили хорошую переносимость тианептина по сравнению с трициклическими антидепрессантами.³

Следует отметить, что во Франции за годы применения тианептина во врачебной практике не зарегистрировано ни одного случая использования высоких доз этого препарата для совершения самоубийства и ни одного случая возникновения зависимости.

Антидепрессивный эффект тианептина проявляется быстро и затем стабилизируется при длительном приеме препарата, что определяет низкую частоту рецидивов. Это было убедительно показано в многоцентровом исследовании у 380 больных с депрессией, из которых у 70% была диагностирована большая депрессия, а у 30% выявлены дистимические расстройства. Частота эпизодов была одинаковой у 70% больных, при этом в 50% случаев предшествующее лечение антидепрессантами было неэффективным. Больные в течение года получали тианептин, причем треть из них - в качестве монотерапии (в остальных случаях помимо тианептина назначали анксиолитики и снотворные). Значительное снижение общего балла по шкале MADRS наблюдали уже через 14 дней лечения (на 30% при исходной величине 33), а через месяц оно достигло 70% (средний балл по группе к этому времени снизился до 9). Значительно улучшились общеклинические показатели (в частности, показатель тяжести состояния) и общий балл по шкале Гамильтона (HARS и HDRS). При исходно положительном эффекте препарата рецидивы в течение первых 6 месяцев лечения зарегистрированы у 8% больных, а в течение последующих 6 месяцев постоянного приема тианептина рецидивы наблюдались лишь у 3% больных. При анализе этих результатов следует учитывать данные литературы о том, что при лечении стандартными антидепрессантами, такими как имипрамин и флуоксетин, рецидивы возникают у 20-30% больных.⁴

Наконец, при приеме тианептина в качестве монотерапии отмечено *снижение общего уровня тревожности*, при отсутствии какого-либо седативного эффекта. Этот терапевтический эффект развивался довольно быстро (значительное улучшение наблюдалось уже после 7 дней приема препарата), наблюдался как при соматических, так и при психогенных тревожных расстройствах, а по своей выраженности был близок к эффекту амитриптилина (например, наблюдался у пациентов, состояние которых, согласно критериям FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств), позволяло включать их в клинические исследования по оценке эффективности анксиолитиков).¹ Эти результаты приобретают особое значение, если учесть взаимосвязь тревожных расстройств и риска самоубийства у больных с депрессивным синдромом, а также сравнительно плохую переносимость седативных средств, антидепрессантов и бензодиазепинов, особенно пожилыми людьми.

Таким образом, клинические исследования показали, что тианептин особенно эффективен при следующих состояниях: невротическая или реактивная депрессия, депрессия, сопровождающаяся тревожными расстройствами и серьезными соматическими нарушениями, депрессия при абстинентном синдроме у лиц, страдающих алкоголизмом (в последнем случае существует риск, как суицидальных попыток, так и алкогольного эксцесса).⁶ Таким образом, тианептин особенно показан пациентам с депрессией, у которых отмечаются *выраженные проявления тревожности, при непереносимости психотропных препаратов* (благодаря хорошей переносимости тианептина, больные лучше выполняют предписания врача, что способствует установлению хороших взаимоотношений между врачом и пациентом), а также у больных с *выраженными неадекватными эмоциональными и аффективными реакциями* (которые могут проявляться в форме нарушений личностного характера, хронической усталости, пристрастия к алкоголю или соматических нарушений).

Фармакологические свойства тианептина

Несмотря на активность тианептина в классических тестах,⁶ применяемых при скрининговых исследованиях антидепрессантов, некоторые особенности фармакологического профиля этого препарата дают пищу для размышлений о нейробиологических механизмах аффективных расстройств.

С точки зрения *нейробиохимии*, тианептин лишен некоторых свойств, характерных для большинства антидепрессантов.^{7,8} При однократном приеме тианептин избирательно повышает обратный захват серотонина нервными окончаниями и тромбоцитами животных и человека. При длительном приеме этот эффект сохраняется, но выявляется только в некоторых отделах мозга, в частности в коре и гиппокампе. В отличие от известных антидепрессантов, тианептин при длительном приеме не влияет на количество и сродство центральных рецепторов, в частности, он не вызывает десенситизации бета-адренергических рецепто-

• Тианептин способствует формированию адаптационного поведения в условиях стресса. В частности, у крыс препарат предупреждает нарушение поведения, вызываемое стрессом или вынужденной иммобилизацией.¹⁵ Другими словами, тианептин ускоряет процессы адаптации, спонтанно развивающиеся в тех случаях, когда стрессорный фактор действует периодически в течение нескольких последовательных дней. Эти результаты интересны по двум причинам. Во-первых,

Рисунок 2.

Влияние тианептина на спайковую
активность пирамидальных **клеток**
гиппокампа
1 Тиовептин 1 • 0,2
мг/кг/мин •

|

Тианептив - Я. *Ollat*

ские механизмы поведенческой адаптации включают в себя и снижение активности кортикотрофических путей при усилении центральной серотонинергической передачи. Во-вторых, тианептин в этой ситуации обладает не только защитным, но и корригирующим действием, поскольку благоприятный эффект наблюдается и в том случае, когда препарат вводили после действия стресса. В этом плане его можно сравнить с анксиолитиками и анти-депрессантами, относящимися к агонистам 5-HT^д рецепторов, но при этом он отличается от классических трициклических антидепрессантов, проявляющих в этой ситуации только защитные свойства. Тианептин препятствует развитию так называемой приобретенной беспомощности, состояния, возникающего у крыс при действии постоянного и неизбежного аверсивного фактора (удар электрического тока).¹⁶ Это влияние препарата на неконтролируемое поведение животных в условиях стресса может в какой-то степени отражать клинические эффекты тианептина у больных с неадекватными эмоциональными и аффективными реакциями. В настоящее время интенсивно изучается влияние тианептина на "нарушение приспособляемости со смешанными эмоциональными и поведенческими расстройствами" (DSM-III-R).

- Тианептин снижает потребление алкоголя у крыс с выработанной алкогольной зависимостью. Этот эффект избирателен и не сопровождается снижением общего объема потребляемой жидкости или количества съеданной пищи. В отличие от тианептина, ф^уоксетин снижает потребление как алкоголя, так и пищи.¹⁷ В настоящее время близится к завершению одно из клинических исследований, посвященных применению тианептина для профилактики рецидивов у больных с алкогольной зависимостью, недавно прекративших потребление алкоголя и не находящихся в состоянии депрессии. Предварительные результаты этого исследования весьма обнадеживающие.

- Наконец, тианептин вызывает неодинаковые эффекты, в условиях различных экспериментальных моделей тревожности. Он никак не проявляет себя в скрининговых тестах, обычно используемых при оценке препаратов бензодиазепинового ряда (тест конфликтной

ситуации, приподнятый крестообразный лабиринт), а также не влияет на исследовательское поведение животных (заглядывание в норки) и поведение в тревожной ситуации (поведение грызунов, чувствующих запах кошки). Однако в 2 тестах выявлено анксиолитическое действие тианептина: он улучшает социальное взаимодействие у грызунов (причем этот эффект количественно отличается от эффекта препаратов бензодиазепинового ряда) и уменьшает состояние тревожности, вызванное отменой бензодиазепиновых препаратов.¹⁴ Следует еще раз подчеркнуть, что по своему фармакологическому профилю тианептин сходен с хорошо известными антидепрессантами и анксиолитиками, а именно агонистами серотониновых 5-HT^{дд} и антагонистами 5-HT^г рецепторов. При этом анксиолитическое действие тианептина проявляется в моделях, где важную роль играет гиперактивность серотонинергической системы, что закономерно ставит вопрос о возможности его применения при лечении психических заболеваний, связанных с повышенной активностью серотонинергической системы. В любом случае, эффективность тианептина при расстройствах, связанных с активацией серотонинергической системы, хорошо согласуется с данными об улучшении мнестических функций под действием этого препарата. Однако трудно на первый взгляд согласовать этот эффект тианептина с так называемой серотонинергической концепцией депрессии, согласно которой все антидепрессанты должны повышать эффективность серотонинергической трансмиссии.

Заключение

Уникальные клинические и фармакологические свойства нового антидепрессанта тианептина открывают новые горизонты в лечении и диагностике психических заболеваний и являются убедительным подтверждением классической теории патогенеза аффективных расстройств. Более того, поведенческие эффекты тианептина напоминают нам о том, что эмоциональные и мыслительные процессы не являются независимыми и что настроения не регулируется одним единственным фактором, недостаточность или избыточность которого односторонним образом определяет настроение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Guelfi JD, Pichot P, Dreyfus JF. Efficacy of tianeptine in anxious depressed patients: results of a controlled multicenter trial versus amitriptyline. *Neuropsychobiology*. 1989; 22: 41-48.
2. Guelfi JD. Efficacy of tianeptine in comparative trials versus reference antidepressants. An overview. *Br J Psychiatry*. 1992; 160 (suppl 15): 72-75.
3. Delalleau B, Dulcire C, Le More P, et al. Analyse des effets lateraux de la tianeptine. *Clin Neuropharmacol* 1988; 11 (suppl 2): S83-S89
4. Loo H, Ganry H, Dufour H, et al. Long-term use of tianeptine in 380 depressed patients. *Br J Psychiatry* 1992; 160 (suppl 15): 61-65
5. Loo H, Defrance R, et al. Tianeptine and anutnptyme Controlled double-blind trial in depressed alcoholic patients. *Neuropsychobiology* 1988; 19: 79-85
6. Poignant JC. Etude pharmacologique d'un nouvel antidepressant la tianeptine. In: *Biological Psychiatry. Proceedings of the 3rd World Congress of Biological Psychiatry*, Stockholm, 1981 Elsevier/North Holland: 573-578
7. Mennini T, Mocaer E, Garattini S. Tianeptine. a selective enhancer of serotonin uptake in rat brain. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1987; 336: 478-482
8. Kato G, Weltsch AF. Profil neurochirouique de la tianeptine, un nouvel antidepressant *Clin Neuropharmacol*. 1988; 11 (suppl 2): S44-S51.
9. Dresse A, Scuvée-Moreau JC Effects electrophysiologiques de la tianeptine sur l'activite du locus coeruleus, du raphe dorsal et de l'hippocampe de rat *Clin Neuropharmacol* 1988; 11 (suppl 2): S52-S59.

10. Lejeune F, Poignant JC EEG changes induced by tianeptine, a new anti-depressant acting preferentially on the serotonergic system. 6th International Catecholamine Symposium, Jerusalem, June 14 19, 1987.
11. Delagrangre P, Bouyer JJ, Montaron MF, et al. Action of tianeptine on localization of attention in cat. *Psychopharmacology*. 1990, 102: 227-233.
12. Jaffard R, Mocaer E, Lebrun C, et al. Effects de la tianeptine sur l'apprentissage et la memoire chez la souris. Amelioration de certains deficits induits par l'alcoolisation chronique et le vieillissement cerebral. *Presse Med* 1991; 20: 1812-1816.
13. Jaffard R, Mocaer E, Poignant JC, et al Effects of tianeptine on spontaneous alternation, simple and concurrent spatial discrimination learning and on alcohol-induced alternation deficits in mice *Behav Pharmacol*. 1991, 2. 3746.
14. File SE, Mabbutt PS. Effects of tianeptine in animal models of anxiety and on learning and memory. *Drug Dev Res* 1991; 23: 47-56.
15. Curzon G, Kennett GA, Sarna GS, et al. The effect of tianeptine and other antidepressants on a rat model of depression. *Br J Psychiatry* 1992, 160 (suppl 15): 51-55
16. Thiebot MH, Martin P, Poesch AJ. Animal behavioral studies in the evaluation of antidepressant drugs *Br J Psychiatry*. 1992; 160 (suppl 15) 44 50
17. Daoust M, Compagnon P, Legrand E, et al. Tianeptine, a specific serotonin enhancer, decreases ethanol intake in rats. *Alcohol Alcohol*. 1992; 27 15-17

Тианептин - *H. Ollat*

вставка

ния. К сожалению, такой подход дает менее значимые результаты, помимо этого, в исследовании необходимо включить гораздо большее число лиц.

Чем мы руководствуемся, выбирая генетические маркеры в качестве объектов исследования?

Прежде всего, в качестве объекта исследований (как генетических, так и хромосомных) мы можем выбрать маркеры, локализованные очень близко или в пределах так называемых "генов-кандидатов", то есть генов, чьи продукты могут играть значительную роль в патогенезе аффективных расстройств. Например, это могут быть гены, кодирующие различные рецепторы нервных клеток или ферменты, участвующие в биосинтезе и метаболизме медиаторов нервной системы. Также мы можем провести системный поиск корреляций, используя равномерно распределенные в геноме маркеры или взять за основу данные о частоте цитогенетических отклонений при аффективных расстройствах, предполагая наличие детерминирующих генов и их локализацию в специфических участках хромосом. Методология генетических и хромосомных методов была разработана довольно давно, но только в последние десять лет достижения в области полиморфизма ДНК и генетических маркеров позволили применить данные подходы в отношении большинства наследственных заболеваний.

Какие трудности возникают при исследовании генетических маркеров аффективных заболеваний?

Серьезные проблемы создают такие факторы, как невозможность подтвердить диагноз результатами лабораторных тестов, возможная генетическая гетерогенность, неполная и зависящая от возраста пенетрантность, смешанный тип наследования (выборочная спариваемость - assortative mating), фенотипические проявления заболевания негенетической природы (phenocopies). Кроме того, в настоящее время мы еще довольно плохо понимаем генетическую взаимосвязь между различными формами аффективных расстройств, таких как биполярная форма (тип 1 и 2), гипомания, униполярное депрессивное расстройство (с наличием или отсутствием рецидивов), вторичная депрессия, циклотимия и дистимия. Таким образом, при проведении генеалогических исследований иногда довольно сложно установить наличие или отсутствие аффективных расстройств у определенных членов семьи.

Другой серьезной проблемой является недостаток наших знаний о типе наследования. К счастью, хромосомные исследования редко дают ложные результаты при определении генетических параметров и не требуют предварительных данных о типах наследования. Однако данный подход может быть успешным только в тех случаях, когда хотя бы в некоторых семьях удастся выявить гены с высокой экспрессивностью, но до сих пор никто не смог убедительно это продемонстрировать.

В последнее время отмечается повышенный интерес к применению новейших методов молекулярной генетики к изучению генетиче-

ских маркеров аффективных расстройств. Внушает надежду тот факт, что данные подходы уже успешно применяются при исследовании таких заболеваний со сложным, неменделевским типом наследования, как инсулинзависимый и инсулиннезависимый сахарный диабет, болезнь Альцгеймера.

Как можно применить описанные методы к исследованию аффективных расстройств?

В генетических и хромосомных исследованиях до разработки и внедрения ДНК-технологий изучались такие классические маркеры, как антигены гистосовместимости системы HLA, антигены группы крови, белки плазмы, ферменты эритроцитов. В результате этих исследований было выявлено множество положительных корреляций, не всегда подтверждаемых последующими исследованиями. Тем не менее, полученные результаты определили направление дальнейших исследований с использованием ДНК-методов. Наиболее интересный результат, подтвержденный в 9 из 16 проведенных исследований, - выявление корреляции между наличием I (O) группы крови и повышенной частотой развития аффективных расстройств.

Ген дофамин- β -гидроксилазы локализован в девятой хромосоме, очень близко к локусу антигенов группы крови, что дает серьезное основание для проведения дальнейших исследований взаимосвязи дофамин- β -гидроксилазы и предрасположенности к развитию аффективных расстройств.

Исследование генетических маркеров с использованием ДНК-технологий эффектно началось с сообщения о выдающейся находке. При изучении большого семейного клана старого религиозного ордена Амишей в Пенсильвании была выявлена четкая взаимосвязь между наличием аффективных расстройств и онкогеном Harvey-RAS1 и геном инсулина (INS), локализованными в хромосоме 11p15 в непосредственной близости от гена тирозингидроксилазы. К сожалению, выявленная корреляция между аффективными расстройствами и указанным хромосомным регионом не подтвердилась при изучении других популяционных групп. Более того, исследования, проведенные двумя годами позднее среди семейной группы исходной секты Амишей, в результате выявили индивидуальные различия. Когда в исследованиях были скорректированы ошибки лабораторных тестов и учтено расширение семьи за счет новых ее членов, не осталось никаких достоверных оснований предполагать существование такой корреляции, хотя в некоторой степени заявленное осталось истинным в отношении старших членов семьи.

Несмотря на эти обескураживающие результаты, тирозингидроксилаза как возможный фактор развития аффективных расстройств продолжает привлекать к себе интересы исследователей. Среди лиц французской популяции была выявлена взаимосвязь между полиморфизмом локуса тирозингидроксилазы и развитием биполярного расстройства. Тирозингидроксилаза является ограничивающим ферментом, участвующим в синтезе катехоламинов, и, таким образом, может рассматриваться в качестве

"гена-кандидата". Однако выявленная взаимосвязь не всегда подтверждалась при изучении других популяционных групп, поэтому окончательный вывод делать пока рано.

Более 50 лет назад было сделано предположение, что некоторые формы аффективных расстройств могут быть обусловлены наследованием через X хромосому. Однако многочисленные факты наследственной передачи заболевания от отца к сыну и результаты строгого анализа показали, что о наследовании по X хромосоме можно говорить только в отношении весьма ограниченного числа случаев аффективных расстройств. С другой стороны, имеется несколько сообщений о сцепленном наследовании предрасположенности к аффективным расстройствам и маркерами, локализованными в X хромосоме, особенно такими, как цветовая слепота (дальтонизм), дефицит глюкозо-6-фос-фатдегидрогеназы (Г6ФД) и фактор крови 9 (F9). Гены дальтонизма и Г6ФД локализованы очень близко, в одном и том же регионе Xq28, но ген F9 локализован в регионе Xq27 и находится на некотором отдалении от других локусов, что указывает на несовместимость этих двух выводов. Кроме того, данные положительные корреляции не были подтверждены последующими исследованиями, а вторично проведенное обследование тех же семей поставило под сомнение сцепленное наследование цветовой слепоты и дефицита по Г6ФД. Ввиду того, что в большинстве описанных семей воспроизводимость этого у лиц мужского пола была крайне низкой, нет достаточных оснований говорить о маркерах наследования, обусловленных X хромосомой.

Какие выводы можно сделать из этих противоречивых результатов, и как предотвратить появление других противоречий в данной области исследований?

Прежде всего, нельзя недооценивать методологические трудности, о которых было упомянуто выше. Особенно важно и совершенно необходимо использовать точные клинические и лабораторные тесты при проведении подобного рода исследований. Следует взять за правило обследовать и проводить повторные обследования как членов семьи, страдающих аффективными расстройствами, так и здоровых родственников. Необходимо также

иметь в виду ограниченность фенотипических проявлений и различных генетических моделей наследования. Учитывая все эти факты, результаты исследований должны интерпретироваться крайне осторожно, и до того, как они будут воспроизведены в других исследованиях, эти данные должны рассматриваться только как предварительные.

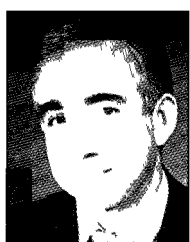
Как должны проводиться дальнейшие исследования ?

Генетические и хромосомные исследования с применением метода описания целевых генов ("генов-кандидатов") остаются действенным подходом в изучении наследственности психических заболеваний. Разработка новых методов молекулярной биологии позволяет нам перевести исследования на новый уровень и непосредственно изучать полиморфизм целевых генов, определяя вариации последовательности ДНК. Однако мы недостаточно хорошо понимаем патофизиологию аффективных расстройств, а "генов-кандидатов" пока известно немного, что осложняет исследования. Появление современных методик дало возможность проводить системный поиск генетических маркеров в пределах всего генома. Аффективные расстройства имеют сложный тип наследования, что вызывает необходимость обследовать как можно большее число людей и привлекать к сотрудничеству многие исследовательские центры. Недавно под эгидой ESF была начата программа международного исследовательского сотрудничества, включающая в исследование большие популяционные группы в различных европейских странах. Таким образом, если существуют некие основные гены, детерминирующие развитие аффективных расстройств, они будут открыты в течение ближайших двух-трех лет. Если же генетики сочтут детерминацию заболевания более сложной, т.е. придут к мнению, что существует множество различных генов, взаимодействие которых приводит к развитию заболевания, скорее всего, результаты будут получены несколько позднее. И все же, если принять во внимание темпы развития новых технологий в молекулярной генетике, то, скорее всего, главные открытия в данной области будут сделаны к концу нашего столетия.

Интервью — М. *Owen*

Клинико- фармакологиче ские свойства антидепрессан тов и транквилизато ров

Malcom H. LADER,
DSc, PhD, MD, FRC Psych
Professor of Clinical
Psychopharmacology
Institute of Psychiatry De
crespigny Park Denmark
Hill LONDON SE5 8AF



Препараты, применяемые для лечения депрессии, тревожных расстройств и связанных с ними психических заболеваний, относятся к различным клинико-фармакологическим группам. Тем не менее, данные препараты имеют некоторые сходные биохимические и фармакологические особенности, так или иначе воздействуя на серотонинергическую (серотонин-5-гидрокситриптамин 5-НТ) систему.

Мозг крысы, условия <i>in vivo</i>		4woee4есwe тромбоциты
Препараты НА	5-НТ ДА	5-НТ
Амитриптилин	++	+
Кломипрамин ++	++ - +++	
Флуоксетин	++	++ > . ,»
Имипромин +++	+	++ 49 (;
Лофепрамин +++	+	+ 1 • ' ' •
Мопротилин ++	-	f:
Нортриптилин ++	+	-
Пороксетин	++ +	++
+++ очень высокая ингибирующая активность, ++ высокая ингибирующая активность, + слабая ингибирующая активность, - незначительный эффект его полное отсутствие НА - норадреналин, 5-НТ - серотонин, ДА - дофамин		

В данном обзоре кратко представлены клинико-фармакологические свойства основных групп лекарственных препаратов с акцентом на их действие в отношении метаболизма серотонина.

Таблица 1. Относительная ингибирующая способность некоторых антидепрессантов.

Антидепрессанты

Трициклические антидепрессанты были открыты в 50-е годы и до сих пор остаются классическими, наиболее часто применяемыми препаратами. Все Трициклические антидепрессанты обладают примерно одинаковой эффективностью, улучшение состояния отмечалось у 70-80% больных с впервые диагностированной

депрессией по сравнению с 25-30% больных, принимавших плацебо.¹ Трициклические антидепрессанты оказывают быстрое влияние на норадренергическую и серотонинергическую системы, блокируя обратный захват соответствующих медиаторов из синаптической щели² (Таблица 1). Однако приведенного объяснения недостаточно, учитывая 2-3 недельную задержку появления клинического эффекта после начала приема препаратов,³ хотя сон и аппетит при этом изменяются быстрее. Требуется разработка более комплексной теории, объясняющей механизмы действия трициклических депрессантов.

Трициклические антидепрессанты обладают антихолинергическими, антиадренергическими, антигистаминными и серотонинергическими свойствами. Прием данных препаратов вызывает многочисленные побочные эффекты, особенно выраженные у лиц пожилого возраста. Часто отмечается сонливость, особенно на фоне приема амитриптилина, а также такие эффекты, как сухость слизистых оболочек, запоры и нарушение четкости зрения. Реже наблюдаются потливость, ортостатическая гипотония, нарушения половой функции, мелкий тремор, снижение судорожного порога. Состояние больных с биполярной депрессией может смещаться в сторону мании. Часто отмечается прибавка веса, что может представлять проблему для больных с хронической депрессией. У больных, имеющих в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания, иногда развивается аритмия. Вещества, подавляющие деятельность центральной нервной системы (например, алкоголь) обладают антихолинергическим действием и могут взаимодействовать с антиадренергическими эффектами антицикли-

ческих депрессантов. Передозировка опасна для жизни, приводит к нарушению работы сердечно-сосудистой системы, угнетению дыхания, судорогам, коматозному состоянию. Синдром отмены выражается в слабости, головной боли, возбужденном состоянии, нарушениях работы желудочно-кишечного тракта. Возможно, абстинентный синдром обусловлен "эффектом отдачи" - снижением активности холинергической системы после периода ее возбуждения на фоне приема препарата.⁴

Трициклические антидепрессанты являются препаратами первого выбора при лечении больных в депрессивных состояниях, также данные препараты могут эффективно применяться при лечении тревожных и панических расстройств, болевых синдромов психологической природы (психопатии) и ночном недержании мочи.⁵ Кломипрамин успешно применяется при лечении обсессивно-компульсивных расстройств.

Недавно разработанные препараты данной группы: лофепрамин - трициклический антидепрессант, относительно редко вызывающий антихолинергические и сердечно-сосудистые побочные эффекты.® Миансерин является тет-рациклическим антидепрессантом, практически не оказывающим антихолинергических и сердечно-сосудистых побочных эффектов, однако, у лиц пожилого возраста прием данного препарата приводит к угнетению кроветворения. Тразодон относится к седативным средствам, обладает слабыми антихолинергическими сердечно-сосудистыми побочными эффектами. Механизм действия миансерина и тразодона связан с их влиянием на метаболизм серотонина.

Ингибиторы обратного захвата серотонина являются усовершенствованной версией трициклических антидепрессантов, механизм действия данных препаратов связан с мощным избирательным ингибированием обратного захвата серотонина. Помимо этого, лекарственные средства данной группы могут оказывать некоторое влияние на другие медиаторы, например, пароксетин ингибирует обратный захват дофамина. Этот факт объясняет наличие различных побочных эффектов при приблизительно одинаковой эффективности. К препаратам данной группы относятся флувоксамин, флуоксетин, сертралин, пароксетин, циталоп-рам, а также другие препараты, которые в данный момент находятся в стадии разработки. Побочные эффекты дозозависимы, осторожный подбор доз обеспечивает вполне адекватный клинический эффект в сочетании с лучшей, по сравнению с трициклическими антидепрессантами, переносимостью.⁷

Применение ингибиторов обратного захвата серотонина может вызывать нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта. Симптомы варьируют от тошноты и чувства переполнения в желудке до рвоты и диареи. Может отмечаться повышение тревожности, некоторые больные предъявляют жалобы на бессонницу. Однако отсутствие седативного эффекта означает, что ухудшение психомоторных и когнитивных функций минимально, а взаимодействие с алкоголем не приводит к серьезным последствиям. На фоне приема препаратов отмечается снижение аппетита, что может приво-

дить к снижению массы тела, особенно у больных с избыточной массой тела. Имеются данные о наличии экстрапирамидальных эффектов, особенно на фоне приема пароксетина, возможно, обусловленных влиянием препарата на обратный захват дофамина.⁸

Сердечно-сосудистые побочные явления отмечаются редко. Предварительные наблюдения свидетельствуют о большей безопасности ингибиторов обратного захвата серотонина при передозировке, по сравнению с трициклическими антидепрессантами.

Клиническая эффективность ингибиторов обратного захвата серотонина практически идентична эффективности трициклических антидепрессантов, однако при лечении тревожных и обсессивно-компульсивных расстройств ингибиторы обратного захвата серотонина обладают более выраженным эффектом. Препараты данного класса угнетают аппетит, вследствие чего они успешно применяются при лечении таких психических расстройств, как невротическая булимия.

Ингибиторы моноаминоксидазы (ингибиторы MAO) применяются при лечении депрессии уже около 40 лет. Механизм действия данных препаратов заключается в необратимом ингибировании активности широко распространенного в организме фермента - моноаминоксидазы (MAO), что приводит к накоплению медиаторов-моноаминов, обычно метаболизируемых данным ферментом.⁹ Возможно, что терапевтическое действие данных препаратов имеет более сложный характер и включает как «пресинаптические», так и постсинаптические системы. По данным мониторинга, проводимого по определению активности MAO в тромбоцитах, выраженный клинический эффект отмечается при ингибировании более чем 85% общей активности фермента.

Неясно, какой тип пациентов наиболее чувствителен к терапии ингибиторами MAO. Как правило, это так называемые "нетипичные" больные, для которых характерны повышенный аппетит и сонливость, колебания настроения, высокий уровень тревожности и фобии. Ингибиторы MAO также могут успешно применяться при типичной эндогенной депрессии, однако не являются препаратами первого выбора и назначаются больным, устойчивым к терапии трициклическими антидепрессантами и ингибиторами обратного захвата серотонина. К частым побочным эффектам ингибиторов MAO относятся ортостатическая гипотония (часто дозозависимая) и увеличение массы тела. Реже встречаются такие побочные явления, как периферические отеки и синдром, подобный красной системной волчанке. Наиболее известным и часто преувеличенным побочным эффектом является взаимодействие препаратов с компонентами пищи, содержащей амины, такими как тирамин сыра, или с другими лекарственными средствами, например, слабыми симпатомиметиками.¹¹ Мощный выброс норадреналина вызывает опасное для жизни повышение давления, которое часто заканчивается кровоизлиянием в мозг. Взаимодействие ингибиторов MAO с клонипрамином и ингибиторами обратного захвата серотонина вызывает накопление избытка серотонина и может приводить к повышению температуры

тела, гиперрефлексии, судорогам и смерти. Передозировка ингибиторов МАО опасна для жизни, данные препараты не рекомендуются назначать больным с выраженными суицидальными наклонностями. Новейшие ингибиторы МАО, например, мок-лобемид, обладают обратимым и более избирательным действием на МАО головного мозга. При лечении депрессии применяются также *другие препараты*, такие как соли лития, кар-бамазепин, вальпроат натрия, нейролептики в низких дозах, альфазолам и аминокислота триптофан (который в настоящее время не рекомендуется к применению).

Транквилизаторы

Производные бензодиазепам более безопасны при передозировке, чем барбитураты, в меньшей мере вызывают привыкание и зависимость, поэтому практически полностью вытеснили последние из фармакологической практики. Однако производные бензодиазепам обладают такими побочными эффектами, как ухудшение памяти и развитие физической зависимости у некоторых больных.¹² Появление в клинической практике новых препаратов данного класса, например, бупирон, позволило оказать воздействие на серотониновые системы.

Препараты бензодиазепинового ряда В настоящее время в клинической практике применяется большое количество различных бензодиазепинов, как препараты длительного действия (хлордиазепоксид и диазепам), так и препараты средней продолжительности действия (например, лоразепам, алпразолам, клоназепам). Также бензодиазепины различаются по выраженности действия: обладают мощным эффектом (лоразепам, алпразолам, клоназепам), или относятся к слабым транквилизаторам (оксазепам и хлордиазепоксид). Диазепам по уровню клинического эффекта занимает промежуточную позицию.

С данными вариациями связаны и некоторые небольшие различия в фармакологических свойствах, например, лоразепам в гораздо более сильной степени оказывает влияние на память.¹⁸

Механизм действия бензодиазепинов связан с их влиянием на ингибирующую активность медиатора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Таким образом, задействуется и оптимизируется естественная ингибирующая система, в то время как барбитураты в высоких дозах непосредственно подавляют данные системы. Возможно, при передозировке этим объясняется большая безопасность бензодиазепинов по сравнению с барбитуратами. В настоящее время известно семейство рецепторов к бензодиазепамам, эти рецепторы имеют диффузное распределение в головном мозге и расположены на поверхности всех клеток, наибольшая плотность рецепторов отмечается в коре головного мозга и лимбических структурах (эмоциональных центрах).¹⁴

Терапевтическая эффективность бензодиазепинов при лечении тревожных расстройств была продемонстрирована в многочисленных клинических испытаниях.¹⁶ Однако в группе больных, принимавших плацебо, также наблюда

лись случаи улучшения состояния и спонтанная ремиссия, что, видимо, было обусловлено изменением внешних обстоятельств. Таким образом, реальный терапевтический эффект следует считать менее значимым. Особенно успешно данные препараты применяются при лечении женщин пожилого возраста, которые, как известно, часто подвержены тревожным расстройствам. Также было проведено несколько клинических исследований с целью выявить возможные долговременные терапевтические эффекты производных бензодиазепинов.

Все производные бензодиазепина ухудшают психомоторные и когнитивные функции, больные могут предъявлять жалобы на усталость и сонливость.¹⁶ Многие побочные явления со временем сглаживаются, хотя есть основания предполагать, что некоторые когнитивные эффекты (например, ухудшение памяти) продолжают сохраняться. Тревожные расстройства сами по себе ухудшают функциональные аспекты психики, поэтому у больных, симптоматика которых улучшается на фоне приема препарата, может не отмечаться выраженного ухудшения или даже наблюдается улучшение психомоторных и когнитивных функций. Бензодиазепины и алкоголь взаимно усиливают действие друг друга, что вызывает серьезные нарушения психомоторных и когнитивных функций. Ухудшение состояния может также вызывать одновременный прием бензодиазепинов и нейролептиков, седативных антидепрессантов, наркотических анальгетиков, антигистаминных препаратов. При передозировке развивается угнетение дыхательной системы. У некоторых больных прием бензодиазепинов вызывает парадоксальный ответ: у больных развивается тревожное состояние, они становятся враждебно настроенными или агрессивными, могут совершать социально опасные действия, приводящие к конфликтам с законом.

Отмена бензодиазепинов после нескольких недель терапии может вызывать временный "эффект отдачи", выраженный в повышении уровня тревожности и мышечном напряжении. Синдром отмены особенно выражен после прекращения приема бензодиазепинов средней продолжительности действия, хотя также может отмечаться после отмены диазепама.¹⁷ Кроме того, синдром отмены может сопровождаться гораздо более серьезными, не отмечавшимися ранее симптомами,¹⁸ которые проявляются через несколько дней после отмены препаратов. Как правило, данная симптоматика исчезает через несколько дней, хотя у небольшого числа больных она может сохраняться. Синдром отмены может выражаться: а) в психических расстройствах (тревога, бессонница, панические расстройства, агорафобия); б) в соматических симптомах (сердцебиение, мышечное напряжение, потливость); в) в нарушениях восприятия (непереносимость громких звуков или яркого света), г) в недомогании; д) сопровождающемся снижением аппетита и потерей веса. У некоторых больных развивается депрессивное состояние. Редкими, но крайне серьезными осложнениями являются судорожные припадки и психозы. После терапии высокими дозами бензодиазепинов синдром отмены неизбежен. При лечении же терапевтическими

дозами синдром отмены отмечается примерно у трети больных. Бензодиазепины известны как препараты, вызывающие лекарственную зависимость, во многих странах они стали широко распространенным наркотическим веществом." При злоупотреблении бензодиазепинами препараты могут применяться как отдельно, так и в комбинации с наркотическими анальгетиками или стимуляторами при полинаркомании, принимаются перорально, их можно вводить внутривенно или вдыхать через нос, подобно кокаину. Несмотря на то что бензодиазепины остаются весьма популярными лекарственными средствами, продолжительность их применения рекомендуется ограничивать, период терапии не должен составлять более четырех недель. Все большее значение придается поискам немедикаментозных методов лечения.

Буспирон

Данный лекарственный препарат взаимодействует с 5-HT¹ и 5-HT² серотонинергическими синапсами. Буспирон является действенным анксиолитиком (транквилизатором) с отсроченным клиническим эффектом. При лечении больных, ранее получавших длительную терапию

бензодиазепинами, препарат не столь эффективен. Характерные побочные явления на фоне приема буспилона - головокружение, головная боль, тошнота. Седативная активность и взаимодействие с другими психотропными препаратами отсутствуют.²⁰ Риск развития лекарственной зависимости и злоупотребления минимален, передозировка препарата не приводит к опасным для жизни последствиям.

В качестве транквилизаторов применяются также другие препараты, например, бета-адреноблокаторы, антидепрессанты (особенно ингибиторы обратного захвата серотонина), нейролептики в низких дозах и антигистаминные препараты.

Выводы

Лекарственная терапия антидепрессантами и транквилизаторами остается областью интенсивных научных исследований. В настоящее время мы знаем гораздо больше о серотонине и других медиаторах нервной системы, а также лучше понимаем их роль в механизмах развития депрессии и тревожных расстройств.²¹ Успехи научных исследований в этой области используются для поиска новых методов терапии психических расстройств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baldessarini KJ. Current status of antidepressants: clinical pharmacology and therapy. *J Clin Psychiatry*. 1989; 50: 117-126.
2. Rudorfer MV, Potter WZ. Antidepressants. A comparative review of the clinical pharmacology and therapeutic use of the «newer» versus the «older» drugs. *Drugs*. 1989; 27: 713-738.
3. Blier P, de Montigny C, Chaput Y. Modifications of the sero-tonin system by antidepressant treatments: implications for the therapeutic response in major depression. *J Clin Psychopharmacol*. 1987; 7: 24S-35S.
4. Disalver SC. Antidepressant withdrawal syndromes; phenomenology and pathophysiology. *Acta Psychiatr Scand*. 1989; 79: 113-117.
5. Orsulak PJ, Waller D. Antidepressant drugs: additional clinical uses. *J Fam Pract*. 1989; 28: 209-216.
6. Kerihuel JC, Dreyfus JF. Meta-analyses of the efficacy and tolerability of the tricyclic antidepressant lofepramine. *J Int Med Res*. 1991; 19: 183-201.
7. Song F, Freemantle N, Sheldon TA, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors; meta-analysis of efficacy and acceptability. *Br Med J*. 1993; 306: 683-687.
8. Committee on Safety of Medicine. Dystonia and withdrawal symptoms with paroxetine (Seroxat). *Curr Probl Pharmacovigilance*. 1993; 19: 1.
9. Me Daniel KD. Clinical pharmacology of monoamine oxidase inhibitors. *Clin Neuropharmacol*. 1986; 9: 207-234.
10. Tollefson GD. Monoamine oxidase inhibitors: a review. *J Clin Psychiatry*. 1983; 44: 280-288.
11. Sullivan FA, Shulman KI. Diet and monoamine oxidase inhibitors: a re-examination. *Can J Psychiatry*. 1984; 29: 707-711.
12. Clinthorne JK, Cizin IH, Balter MB, et al. Changes in popular attitudes and beliefs about tranquilizers. *Arch Gen psychiatry*. 1986; 43: 527-532.
13. Curran HV. Benzodiazepines, memory and mood: a review. *Psychopharmacol*. 1991; 105: 1-8.
14. Sieghart W. OABA receptors: ligand-gated Cl ion channels modulated by multiple drug-binding sites. *TIPS*. 1992; 13: 446-450.
15. Lyons JS, Larson DB, Hromco J. Clinical and economic evaluation of benzodiazepines. A value analysis. *Pharm Econ*. 1992; 2: 397-407.
16. Saizman C. Behavioral side effects of benzodiazepines. In: Kane JM, Lieberman JA. *Adverse Effects of Psychotropic Drugs*. New York; Guilford Press; 1992: 139-152.
17. Task Force Report of the American Psychiatric Association. *Benzodiazepines. Dependence, Toxicity and Abuse*. American Psychiatric Association, Washington DC; 1990.
18. Petursson H, Lader M. *Dependence on Tranquillizers*. Maudsley Monograph №28, Oxford University Press, Oxford, 1984.
19. Woods JH, Katz JL, Winger G. Benzodiazepines: use, abuse and consequences. *Pharmacol Rev*. 1992; 44: 151-157.
20. O'Hanlon J. Review of buspirone's effects on human performance and related variables. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1991; 1: 489-501.
21. Harrington MA, Zhong P, Garlow SJ, et al. Molecular biology of serotonin receptors. *J Clin Psychiatry*. 1992; 53: 8-27.

Радиоизотопные методы исследования и лекарственные средства

Др. Philippe TELUER

Ex-maitre de conferences

Ancien Interne et Ancien Assitant
des Hopitaux de Paris

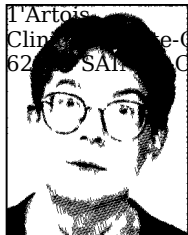
Specialiste en medecine nucleaire

Centre de Medecine Nucleaire de

l'Artois

Clinique Catherine

62000 SAINT CATHERINE-LES-ARRAS



В настоящее время при разработке лекарственных средств и изучении механизмов их действия все чаще используют специальные радиоизотопные методы исследований - однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОЭКТ) и позитронную эмиссионную томографию (ПЭТ). Эти методы позволяют получить совершенно новые медицинские и научные данные и с успехом применяются при проведении клинических и фармакологических исследований. Однако сегодня потенциал ОЭКТ или ПЭТ реализуется не в полной мере. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration - FDA) рекомендует использовать радиоизотопные методы для изучения тонких механизмов действия препаратов (в первую очередь - в области нейрорепсихофармаколог^) или выяснения побочных эффектов у некоторых категорий больных. Например, в 1988 г. ПЭТ головного мозга была использована для изучения механизмов развития судорог на фоне приема препаратов, относящихся к группе фторхинолонов. Возможно, что в ближайшем будущем эти объективные, неинвазивные и репрезентативные методы будут применяться в экспериментальных и клинических исследованиях большинства лекарственных средств, подлежащих регистрации и лицензированию. Безусловно, ОЭКТ и ПЭТ представляют собой совершенно новые подходы, и их внедрение в повседневную клиническую и лабораторную практику потребует определенных усилий и времени. Для ускорения этого процесса необходима согласованная работа фармацевтических компаний, научных и клинических учреждений. В настоящее время лишь немногие фармакологические фирмы используют при разработке и оценке эффективности новых лекарственных средств методы радиоизотопных исследований - в первую очередь в таких областях, как кардиология и неврология. Совершенно ясно, что методы ОЭКТ и ПЭТ должны быть оптимизированы с учетом правил клинических испытаний новых препаратов и требований повседневной практики. Предложения по использованию этих методов при создании новых препаратов могут исходить от фармакологических компаний, научных учреждений или организаций, контролирующих качество новых лекарственных средств.

Радиоизотопные методы исследования

В радиоизотопных исследованиях используют различные радиоактивно меченые соединения, перераспределение которых в организме позволяет судить о структурных особенностях и функциональной активности определенных органов и

тканей. Эти методы были разработаны относительно недавно, и если рентгенологические исследования широко используются в клинической практике уже около 100 лет, то радиоизотопные методы стали относительно доступны только в последние годы. По сравнению с ядерно-магнитным резонансом или компьютерной томографией радиоизотопные методы обладают более низким пространственным разрешением и используются, в основном, для оценки функциональной активности разных систем организма, а не для изучения морфологических особенностей строения. В то же время, хотя радиоизотопные исследования и не позволяют выявить анатомические детали строения органов, они являются наиболее точными и воспроизводимыми методами оценки функциональной и метаболической активности головного мозга и сердца. Методы радиоизотопных исследований можно разделить на две группы:

- обычное радиоизотопное исследование, при котором применяют меченые соединения, имеющие гамма- или рентгеновское излучение с энергией в пределах 80-300 keV. В этом случае для детекции используют обычные гамма-камеры, которыми оснащены большинство отделений радиологии в крупных клиниках мира. Данный метод называют однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОЭКТ). ® более сложный метод основан на использовании изотопов, распад которых сопровождается испусканием позитрона (позитронный распад). Позитрон сталкивается с электроном, после чего обе частицы аннигилируют с испусканием двух фотонов, имеющих энергию 511 keV. Для регистрации этих фотонов разработаны специальные гамма-камеры, доступные в настоящее время лишь некоторым научным центрам (100 в США, 5 во Франции). Этот метод иногда называют позитронной эмиссионной томографией (ПЭТ). ОЭКТ и ПЭТ - два разных метода, при их проведении используют не только разные меченые соединения, но и разные способы регистрации излучения и построения изображения.

Соединения, меченные изотопами с позитронным распадом, и радиоизотопные исследования

Для установки радиоактивной метки в большинстве биологических молекул или лекарственных препаратов применяют изотопы ^{11}C , ^{15}O , ^{18}F или ^{13}N , при распаде которых излучается позитрон. Используя специальные гамма-камеры, можно локализовать источник излучения и точ-

но рассчитать абсолютную концентрацию меченого соединения в биологических тканях.

Этот высокочувствительный метод позволяет исследовать метаболические процессы в головном мозге или сердце как в исходном состоянии, так и на фоне приема различных лекарственных средств. С помощью ПЭТ можно точно оценить кинетику распределения меченых соединений и лекарственных препаратов в головном мозге или сердце. Однако этот метод, в отличие от ОЭКТ, основан на сложных математических расчетах, что затрудняет его использование в обычной клинической практике. Кроме того, для проведения ПЭТ необходима стационарная дорогостоящая аппаратура и крупный штат квалифицированных медицинских и научных работников. Все это ограничивает широкое распространение ПЭТ, которая в настоящее время проводится только в нескольких научных центрах. Тем не менее, этот метод необходимо постепенно внедрять в повседневную клиническую практику, как, например, в США, где ПЭТ используют для диагностики особо сложных клинических случаев. Полученная при проведении ПЭТ информация, а также использовавшиеся при этом методические подходы способствуют развитию и совершенствованию других методов исследований, в частности, ОЭКТ. Наконец, ПЭТ позволяет решить ряд проблем, с которыми нередко сталкиваются клиницисты, когда, например, необходимо оценить жизнеспособность отдельных участков миокарда или локализовать эпилептогенный очаг. Однако в настоящее время наиболее распространенным методом радиоизотопного исследования остается ОЭКТ. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография проводится практически во всех странах мира, что обусловлено невысокой стоимостью такого исследования. Затраты на оборудование для проведения ОЭКТ почти в 5 раз ниже, чем в случае ПЭТ. Кроме того, при ОЭКТ используют более дешевые изотопы, что позволяет снизить эксплуатационные расходы. На сегодняшний день ОЭКТ является одним из основных диагностических методов в онкологии, кардиологии, эндокринологии, пульмонологии и ревматологии.

Обычный метод радиоизотопного исследования:

роль ОЭКТ

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография - широко распространенный и хорошо отработанный радиоизотопный метод исследования. Хотя ОЭКТ не позволяет получать таких данных, как ПЭТ, это исследование играет все большую роль не только в обычной клинической практике, но и при оценке эффективности или изучении механизмов действия новых лекарственных средств. Дальнейшему развитию радиоизотопных методов исследования в значительной степени способствовало создание новых гамма-камер (которые за счет множественных фотодетекторов позволяют визуализировать более широкие области), синтез специфических

радиоактивных соединений, прогресс компьютерной техники и разработка более мощного программного обеспечения. Эта тенденция хорошо видна на примере ОЭКТ, которая используется для полуколичественной оценки ишемии и/или размера очага некроза миокарда, а также для выявления нарушений мозгового кровотока. Метод ОЭКТ широко применяется как при первичной диагностике ишемической болезни сердца, так и при оценке прогрессирования заболевания. После синтеза нового радиоактивно меченого соединения - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ГМПАО, позволяющего оценить интенсивность мозгового кровотока, метод ОЭКТ стал использоваться для диагностики деменции.

Радиоизотопные методы исследования и лекарственные соединения

При исследовании механизмов действия новых лекарственных средств ОЭКТ и ПЭТ имеют ряд несомненных преимуществ по сравнению с другими современными методами:

- ОЭКТ и ПЭТ представляют собой неинвазивные методы, единственный недостаток которых - внутривенное введение радиоактивного соединения. Однако, если действующее вещество имеет радиоактивную метку, дозу препарата можно свести к минимуму. В этом случае введение препарата практически не влияет на физиологические процессы, равновесные состояния и пр. Наконец, в силу особого химического строения и минимальной концентрации введение радиоактивных соединений крайне редко сопровождается развитием побочных реакций.
- эти методы позволяют получить количественные данные, характеризующие физиологическую активность различных органов или отдельных областей в пределах одного органа. Следует, однако, отметить, что для количественной оценки любого биологического процесса необходимы адекватные и нередко очень сложные математические модели.
- данные, полученные методами ОЭКТ и ПЭТ, легко воспроизводимы. Это обстоятельство открывает широкие возможности для экспериментальных исследований (при соблюдении единственного условия - используется минимальная, из всех возможных, доза радиоактивного соединения).

Радиоизотопные исследования могут использоваться на любом этапе разработки новых лекарственных средств:

- в модельных экспериментах: неинвазивные исследования можно повторять несколько раз, используя одну группу животных (при этом f_c уменьшается количество животных, необходимых для данного исследования);
- в ходе I фазы клинических испытаний (назначение препарата здоровым добровольцам или больным лицам) для изучения физиологических механизмов действия препарата;
- при проведении II фазы клинических исследований (проведение контролируемых клинических исследований в параллельных группах, перекрестные клинические исследования): использование воспроизводимых и объективных методов позволяет сократить количество включенных в исследование лиц. Кроме того, радиоизотопные методы легко поддаются стандартизации и могут быть использованы при проведении многоцентровых клинических исследований;
- в ходе III фазы клинических испытаний: при проведении крупных многоцентровых клинических исследований, в которых анализируются параметры, измеряемые радиоизотопными методами (кровоснабжение миокарда, функция левого желудочка сердца и пр.).

В настоящее время синтезированы новые радиоактивные соединения для адекватной и воспроизводимой оценки физиологических и биохимических параметров:

- при изучении патофизиологических механизмов развития данного заболевания или синдрома (например, при ишемии миокарда или при нарушении кровоснабжения мышц на фоне физической нагрузки);
- при изучении механизмов действия лекарственного средства (например, влияние ингибиторов АПФ на почечный кровоток);

• при изучении механизмов развития побочных реакций. Например, у некоторых больных на фоне приема препаратов из группы фторхинолонов могут развиваться судороги. Используя метод ПЭТ, удалось показать, что эти препараты, не влияя на мозговой кровоток, способны снижать метаболизм глюкозы в структурах головного мозга. Такой методический подход позволяет рационально отбирать препараты уже на ранних этапах производства. Радиоизотопные методы применяются при оценке функциональной активности разных органов и систем в норме и патологии, в том числе - у экспериментальных животных на фоне приема новых препаратов. "Фармакологический скрининг" на ранних этапах приводит к значительной экономии средств, так как для поиска наиболее эффективных препаратов можно использовать более действенные и адекватные критерии. Более того, радиоизотопные методы позволяют изучать фармакокинетику препаратов в условиях *in vivo*, на уровне специфических рецепторов. Безусловно, для этих целей лучше подходит метод ПЭТ, однако в ряде случаев (если соединение мечено изотопом ^{123}I) можно использовать и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию. Например, метод ОЭКТ позволяет получить количественную информацию об особенностях связывания лекарственных препаратов со специфическими рецепторами, расположенными в структурах головного мозга. Если такое связывание носит обратимый характер, избыток немеченого препарата (как правило - терапевтическая доза) вытесняет меченое соединение из лиганд-рецепторного комплекса. В этом случае можно рассчитать параметры, характеризующие связывание препарата со специфическим рецептором (например, константу диссоциации K_d и количество специфических мест связывания B_{max}). Радиорецепторный анализ в условиях *in vivo* - это новое важное направление молекулярной фармакологии. Однако в настоящее время такой подход далек от совершенства, а все методы радиорецепторного анализа нуждаются в дальнейшем развитии (особенно, если учитывать чрезвычайную сложность биологических процессов). Более того, при проведении фармакологических исследований удобнее использовать не ПЭТ, а обычные радиоизотопные методы, которые широко распространены и легко доступны в большинстве развитых стран. К сожалению, производители лекарственных средств мало знакомы как с ОЭКТ, так и с ПЭТ. Внедрение этих методов требует согласованной работы фармацевтических компаний и научных организаций, занимающихся исследованиями в области фармакологии и клинической фармакологии. Роль, которую могут играть ОЭКТ и ПЭТ при разработке новых препаратов, в значительной степени зависит от заинтересованности фармакологических компаний в данных, полученных этими методами.

Радиоизотопные методы и

исследования функции головного мозга

Метод ПЭТ наиболее эффективен при исследовании функций головного мозга, в том числе при оценке мозгового кровотока, изучении метаболических процессов, нейромедиаторных и нейрорецепторных систем. Большинство энергетических субстратов, использующихся клетками головного мозга, а также многие психотропные препараты можно пометить радиоактивными изотопами с бета-распадом. Медиаторные системы играют важную роль в функционировании центральной и пе

риферической нервной системы, и оценка особенностей моноаминергической передачи представляет собой одно из наиболее интересных направлений современных исследований. В настоящее время синтезирован ряд соединений, позволяющих исследовать различные рецепторные системы головного мозга. При изучении мозгового кровотока могут применяться как ПЭТ, так и ОЭКТ, однако ОЭКТ оказывается менее чувствительным методом и не позволяет рассчитывать абсолютную концентрацию меченого соединения. С помощью метода ОЭКТ можно исследовать распределение некоторых психотропных препаратов в структурах головного мозга (например, бензодиазепинов, меченных изотопом ^{123}I). В последнее время возможности радиорецепторного анализа значительно расширились. Были синтезированы соединения (меченные изотопами с бета-распадом или ^{123}I), позволяющие исследовать ранее недоступные медиаторные системы. Кроме того, при радиорецепторном анализе ПЭТ и ОЭКТ имеют ряд преимуществ по сравнению с другими методами. Так, использующиеся при этом меченые соединения более специфичны, а методы регистрации более чувствительны. Данные, полученные методами ПЭТ и ОЭКТ, оказываются статистически достоверными и могут быть использованы для анализа функциональной активности отдельных рецепторных систем в норме и патологии (например, при расчете количества связывающих мест и аффинности специфических рецепторов). Исследования нейрорецепторных систем играют важную роль в понимании физиологических основ функционирования головного мозга. В то же время, анализ этих систем чрезвычайно сложен, а полученные данные часто не однозначны. Именно поэтому выводы о состоянии рецепторных

систем или их вовлеченности в патогенез заболеваний следует делать с осторожностью. Например, при проведении радиорецепторного анализа нельзя использовать меченые эндогенные нейромедиаторы, так как чувствительность метода в этом случае оказывается недостаточной (эндогенный меченый лиганд не может связываться со специфическим рецептором в присутствии избытка немеченого соединения). Как следствие, для анализа функционирования рецепторных систем используют синтетические высокоаффинные соединения (агонисты и антагонисты рецепторов), к числу которых могут относиться и лекарственные препараты. Наконец, благодаря достижениям молекулярной фармакологии и биологии, удалось выяснить, что все нейрорецепторные системы являются гетерогенными, и каждый медиатор нервной системы может связываться с несколькими подтипами специфических рецепторов. Поиск селективных лигандов, специфичных для данного подтипа рецепторов, представляет собой одну из основных задач современных исследований. Впервые метод ПЭТ был использован для анализа связывания "С-фторнитрозепама в структурах головного мозга. Это соединение относится к группе бензодиазепинов и в условиях *in vivo* вытесняется из лиганд-рецепторного комплекса под действием избытка лоразепама. Действие всех классических препаратов бензодиазепинового ряда опосредуется центральными бензодиазепиновыми рецепторами, которые представляют собой часть ГАМК-бензодиазепинового-С! рецепторного комплекса. В настоящее время при исследовании бензодиазепиновых рецепторов наиболее широко используют антагонист флумазенил и его меченый аналог ^3H -йомазенил. Эти соединения можно использовать при проведении ОЭКТ для характери-

стики бензодиазепиновой рецепторной системы в условиях *in vivo* и *in vitro*. Несомненную пользу может принести и метод ПЭТ, который позволяет оценить функциональную активность бензодиазепиновых рецепторов при некоторых неврологических и психических заболеваниях, включая эпилепсию, тревожные состояния, болезнь Гентинг-тона (хорея Гентингтона) и болезнь Альцгеймера. Однако на сегодняшний день наиболее изученной является дофаминергическая система, в частности дофаминовые рецепторы Dg.

Так, во многих исследованиях для характеристики Вд-рецепторов дофамина использовали нейро-лептик бутирофенон и ПЭТ. Холинергические рецепторы играют важную физиологическую и патогенетическую роль, участвуя в выполнении когнитивных функций, процессах памяти, развитии де-менции и пр. В свою очередь, ОЭКТ и ПЭТ позволяют дать качественную и количественную оценку функциональной активности холинергических рецепторов в структурах головного мозга. Эти методы могут быть использованы не только в диагностических, но и в терапевтических целях, например, при разработке новых, более специфичных способов лечения больных с деменцией. Существуют несколько лигандов мускариновых холинергических рецепторов, которые могут быть использованы совместно с ПЭТ или ОЭКТ. Так, при проведении ПЭТ у людей с успехом был использован ли-ганд "С-скополамин. Оказалось, что это соединение избирательно накапливается в коре головного мозга, стриатуме, таламусе и варолиевом мосту. В последние годы было синтезировано достаточно много лигандов серотонинергических рецепторов (5-ГТ), но лишь некоторые из них могут быть использованы совместно с ПЭТ или ОЭКТ. На сегодняшний день описано пять подтипов серотонАо-вых рецепторов. Например, в развитии аффективных расстройств решающую роль играют 5-ГГд (или Sg) рецепторы серотонина (при этих расстройствах эффективны антагонисты 5-ГГд-рецепторов). Кроме того, 5-ГТ[^]-рецепторы участвуют в проведении эффектов галлюциногенов. Недавно синтезировано соединение "Ч-кетансерин, обладающее высокой удельной активностью, которое было успешно использовано при проведении ОЭКТ для визуализации серотониновых рецепторов в структурах головного мозга обезьян-бабуинов.

Интенсивные исследования в этой области позволили синтезировать ряд других лигандов - "С-ме-зулгерин, "Г-сетоперон и "С-метил-бромо-ЛСД. Однако, по результатам предварительных исследований, эти лиганды связываются не только с D[^]-дофаминовыми, но и с альфа-1-адренергическими рецепторами, причем такое перекрестное связывание наблюдается не в коре головного мозга, а в других структурах, например, в базальных ядрах. Хотя специфичность данных лигандов оказывается все же несколько выше, чем производных спиперона, полученные с их помощью дан-

ные достаточно сложно интерпретировать. Анализ серотониновых рецепторов в условиях *in vivo* будет иметь важное клиническое значение для больных, страдающих депрессией, аутизмом, болезнью Альцгеймера и болезнью Паркинсона.

В 1985 г. метод ПЭТ и "С-карфентанил (высоко-аффинный лиганд мю-рецепторов) были использованы для характеристики опиодных рецепторов человека. Оказалось, что у больных с типичными проявлениями височной эпилепсии в височно-те-менной области повышено содержание мю-рецепторов. Несколько позже было синтезировано соединение - "С-дипренорфин, который образует комплекс, легко диссоциирующий в присутствии

некоторого избытка эндогенных опиоидов. Этот лиганд, по-видимому, можно будет использовать для оценки концентрации опиоидов в разных отделах головного мозга в условиях *in vivo*. Радиоизотопный анализ мю-рецепторов может быть применен при исследовании патогенеза эпилепсии, болезни Альцгеймера или деменции.

Качественная и количественная оценка мест обратного захвата нейромедиаторов в пресинаптических окончаниях - это относительно новое направление радиорецепторных исследований. Основное внимание исследователей направлено в настоящее время на изучение дофаминергической системы, и уже получен ряд данных, характеризующих особенности пре- и постсинаптической передачи дофамина, в частности описаны специфические рецепторы, участки и механизм обратного захвата этого медиатора, места хранения дофамина и пр.

Радиоизотопные исследования - это многообещающий инструмент молекулярной фармакологии, имеющий особое значение при изучении функциональной активности структур головного мозга. Несмотря на сложность кинетических моделей, использующихся для количественной характеристики рецепторных систем, методы ПЭТ и ОЭКТ все чаще будут применяться при изучении механизмов действия лекарственных средств. В недалеком будущем эти методы позволят проводить испытания новых препаратов на уровне отдельных нейромедиаторных систем или метаболических процессов.

Радиоизотопные исследования в кардиологии: общепринятые методы

Радиоизотопные методы, например - сцинтиграфия миокарда с радиоактивным таллием (^{201}Tl), широко используются в кардиологии. Такие соединения, как $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тебороксим позволяют оценить метаболическую активность миокарда β или коронарный кровоток, используя обычные гамма-камеры.

Сцинтиграфия миокарда с радиоактивным таллием во время пробы с физической нагрузкой или при в/в введении дипиридамола обладает достаточной чувствительностью и позволяет:

- диагностировать или прогнозировать развитие ишемической болезни сердца;
- вести наблюдение за больными после проведения баллонной ангиопластики или

коронарного шунтирования. Сцинтиграфию миокарда повсеместно используют для исследования функций левого и правого желудочков, оценки инотропного эффекта сердечных препаратов, выявления токсического действия некоторых антимитотических веществ (например, антрациклиновых противоопухолевых препаратов). Такие исследования проводят в большинстве отделений радиологии, а использующиеся при этом методы просты и воспроизводимы. Нередко сцинтиграфию миокарда или изотопную вентрикулографию включают в число обязательных методов при выполнении крупных многоцентровых клинических исследований, требующих тщательной оценки фракции выброса левого желудочка, сердечного индекса и пр. Сцинтиграфия с радиоактивным таллием во время пробы с физической нагрузкой позволяет изучать влияние различных лекарственных средств на скорость регионального кровотока, выявлять множественные атеросклеротические повреждения артерий нижних конечностей, почечных или коронарных артерий.

Использование метода позитронной эмиссионной томографии в кардиологии

ПЭТ позволяет более точно исследовать коронарный кровоток и метаболические процессы в миокарде. Данные, которые могут быть получены этим методом, и перспективы его использования в кардиологии или при исследованиях головного мозга во многом схожи. Однако ПЭТ постепенно внедряется в обычную клиническую практику, по крайней мере, в США, где этот метод стали использовать для диагностики особо сложных и тяжелых случаев (например, для оценки жизнеспособности миокарда с помощью ^{82}Rb). Диагностическая значимость ПЭТ, по-видимому, выше, чем ОЭКТ, но выше и стоимость такого исследования. Оценка жизнеспособности миокарда в зоне некроза, как правило, не вызывает затруднений, т.к. снижение интенсивности коронарного кровотока немедленно приводит к изменению метаболизма глюкозы в миокарде. Сведения о том, как влияют эти диагностические методы на эффективность последующего лечения, противоречивы. Широкое использование ПЭТ в кардиологии маловероятно, по крайней мере, в ближайшее время. Это обусловлено высокой стоимостью исследования и недостаточным финансированием систем здравоохранения во всех развитых странах. ПЭТ применяется, в основном, при проведении научно-исследовательских или фармакологических работ в области кардиологии, причем с меньшей эффективностью, чем, например, в неврологии.

ПЭТ можно проводить в тех случаях, когда необходимо точно оценить выраженность ишемии миокарда во время пробы с физической нагрузкой, например - для количественной оценки эффективности антиангинальных средств при проведении контролируемых клинических исследований. Роль ПЭТ при оценке размеров очага некроза миокарда остается невыясненной, но это продолжительное и сложное исследование вряд ли можно будет проводить в условиях отделения неотложной помощи. С этой точки зрения, более перспективным является ОЭКТ: соответствующее вещество, например меченное $^{99\text{m}}\text{Tc}$, можно вводить больному в острую фазу инфаркта миокарда, а также

до или после медикаментозного лечения, направленного на уменьшение размера зоны инфаркта. Таким образом, несмотря на ряд интересных экспериментальных данных, опыта по использованию ПЭТ в научных и фармакологических работах в области кардиологии пока накоплено недостаточно.

Другие перспективы

Радиоизотопные методы исследований можно с успехом использовать не только в неврологии или кардиологии. Недавно разработана модификация ПЭТ, позволяющая проводить томографическое исследование всего тела больного, которая несомненно станет эффективным диагностическим методом в онкологии. При наличии соответствующего меченого соединения этот метод позволит выявлять новообразования любой локализации. Кроме того, ПЭТ можно использовать для оценки эффективности химиотерапии первичных опухолей или их метастазов:

- для визуализации и количественной характеристики связывания препаратов с опухолевыми клетками;
- для оценки длительности и механизма действия препаратов, а также их влияния на кровоснабжение опухоли;
- для оценки фармакокинетических свойств препаратов и разработки новых схем химиотерапии.

Перспективы использования радиоизотопных методов в онкологии не иллюзорны, напротив, они основаны на двух общеизвестных фактах:

- ведутся интенсивные исследования по разработке и синтезу новых более специфичных меченых соединений, например, для диагностики рака прямой кишки уже используют иммуносцинтиграфию, а в недалеком будущем аналогичные методы будут применять при диагностике меланомы и рака легкого;—»
- методы ОЭКТ и ПЭТ постоянно совершенствуются, делая их более чувствительными, информативными и доступными для использования при разработке и оценке эффективности новых лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barrio JR, Huang SC, Phelps ME. In vivo assessment of neu-rotransmitter biochemistry in humans. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1988; 28: 213-230.
2. Brucke T, Wenger S, Podreka I, Assenbaum S. Dopamine receptor classification, neuroanatomical distribution and in vivo imaging. *Wien Klin Wochenschr*. 1991; 103 (21): 639-646.
3. Farde L, Hall H, Ehrin E, Sedvall O. Quantitative analysis of D2 dopamine receptor binding in the living human brain by PET. *Science*. 1986; 231: 258-261.
4. Frost JJ. Receptor imaging by positron emission tomography and single photon emission computed tomography. *Invest Radiol*. 1992; 27 (suppl 2): 54-58.
5. Jones AKP, Luthra SK, Pike VW, Herold S, Brady F. New labelled ligands for in vivo studies of opioid physiology. *Lancet*. 1985; 8456: 665-666.
6. Maziere B, Mazifere M. Where have we got with neuroreceptor imaging of the human brain? *Eur J*

Nucl Med. 1990; 16: 817-835.

7. Sedvall G, Farde L, Nyback H, et al. Recent advances in psychiatric brain imaging. *Acta Radial Suppl.* 1990; 374: 113-115.
8. Sevdvall G. PET imaging of dopamine receptors in human basal ganglia: relevance to mental illness. *Trends Neurosci.* 1990; 13: 302-308.
9. Shinotoh H, Yamasaki T, Inoue O, et al. Visualization of specific binding sites of benzodiazepine in human brain. "J Nucl Med. 1986; 27: 1593-1599.
10. Stocklin G. Tracers for metabolic imaging of brain and heart radiochemistry and radiopharmacology. *Eur J Nucl Med.* 1992; 19: 527-551.
11. Syrota A, Jehenson P. Complementarity of magnetic resonance spectroscopy, positron emission tomography and single photon emission tomography for the in vivo investigation of human cardiac metabolism and neurotransmission. *Eur J Nucl Med.* 1991; 18: 897-923.

Bruce S. McEWEN, PhD,
Laboratory of Neuroendocrinology
The Rockefeller University 1230
York Avenue NEW YORK, NY
10021



Стероидные гормоны коры надпочечников, гиппокамп и миндалевидное тело: СВЯЗЬ С тревожностью и депрессией

В ответ на стрессовое воздействие в организме человека развивается специфическая физиологическая реакция, при которой активируется ряд вегетативных и нейроэндокринных центров. Эта способность выработалась у высших позвоночных в ходе эволюции и первоначально представляла собой обычную защитную реакцию на опасность (реакции типа "борьбы или бегства" могут проявляться как при встрече с особью другого вида, так и в пределах одного вида, например, при борьбе за площадь обитания, источники пищи и пр.). Вся проблема в том, что при воздействии стрессовых факторов у человека не развивается типичной защитной реакции "борьбы или бегства". У человека

психические и нейроэндокринные ответы на стресс имеют мало общего с агрессивным нападением или бегством, типичным для животных, и в большинстве случаев приводят к патологическим изменениям в организме, включая гастроинтестинальные нарушения, повышение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, тревожных и депрессивных состояний (Chrousos and Gold, 1992; Weiner, 1992). Важную роль в возникновении чувства тревоги и выработке навыков поведения при опасности играют структуры лимбической системы - в первую очередь, гиппокамп и миндалевидное тело. Кроме того, эти центры регулируют вегетативные и нейроэндокринные реакции, развивающиеся под действием стрессовых факторов. Характерным признаком тревожного или депрессивного состояния является увеличение содержания стероидных (глюкокортикоидных) гормонов коры надпочечников в плазме крови. Эта статья будет посвящена нервным механизмам регуляции синтеза и секреции глюкокортикоидов, а также эффектам, которые оказывают эти гормоны на структуры головного мозга и ткани организма. В гиппокампе и миндалевидном теле находятся специфические рецепторы глюкокортикоидных гормонов, играющие важную роль в механизмах обратной связи. Наличие такой обратной связи необходимо для интеграции отдельных компонентов нервной и эндокринной систем, участвующих в проведении отрицательного стимула и выработке соответствующих поведенческих навыков. Основное внимание будет уделено ингибирующему действию глюкокортикоидов, которое они оказывают в соответствии с принципом обратной связи на различные системы организма во время стресса. Кроме того, будут представлены данные о возможных местах действия антидепрессантов, а также новые сведения об анксиолитических и антидепрессивных эффектах этих препаратов.

Роль гиппокампа и миндалевидного тела в развитии тревожных состояний

Развитие тревоги в ответ на безусловный или условный раздражитель контролируется центральным ядром миндалевидного тела (Davis, 1992). Это ядро связано с другими высшими центрами головного мозга, регулирующими вегетативные функции, дыхание, работу сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта, мимику, нейроэндокринные функции, секрецию глюкокортикоидных гормонов. Согласованная работа этих центров и определяет в итоге характер социального поведения человека, возникновение у него чувства тревоги, беспокойства или сильнейшей напряженности. При поражении миндалевидного тела чувство тревоги в ответ на условный раздражитель не развивается, но сохраняются ранее выработанные реакции избегания (Davis, 1992; Phillips and LeDoux, 1992). Если поражение миндалевидного тела в це-

Стероидные гормоны коры надпочечников, гиппокамп и миндалевидное тело — *B. C. ffcEwen*

Рисунок 1. Схема "контррегуляции" (ингибирования) первичных стрессовых нейрохимических реакций под действием глюкокортикоидных гормонов. КРФ: кортикотропин-релизинг фактор. (+) активация системы во время стресса, (—) ингибирование этой системы под действием глюкокортикоидов (по крайней мере, в некоторых участках головного мозга). Перепечатано с разрешения McEwen et al, 1992.

лом изменяет реакцию на условный раздражитель, то нарушения в гиппокампе сопровождаются утратой способности интегрировать информацию от различных органов чувств, при сохранении адекватной реакции на отдельный опасный или болезненный фактор (Phillips and LeDoux, 1992). Другими словами, гиппокамп играет важную роль в восприятии и анализе изменений в окружающем пространстве и времени (Eichenbaum, Otto, 1992), но имеет меньшее значение при развитии чувства тревоги в ответ на отдельный раздражитель.

Роль миндалевидного тела и гиппокампа при увеличении секреции глюкокортикоидных гормонов во время стресса

В целом, гиппокамп оказывает ингибирующее влияние на активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (Jacobson and Sapolsky, 1991). Миндалевидное тело, напротив, участвует в активации этой системы в ответ на различные стрессовые факторы (изоляция, физическое ограничение, условные раздражители) (Van de Kat et al, 1991; Roozendaal et al, 1992). Центральное ядро миндалевидного тела прямо связано с паравентрикулярными ядрами в передней части гипоталамуса, нейроны которых содержат кортикотропин-релизинг фактор, вазопрессин и окситоцин, стимулирующие выброс АКТГ (Gray et al, 1989). Кроме того, существуют проводящие пути, связывающие миндалевидное тело с ядром терминальной полоски (Sun et al, 1991). Гиппокамп оказывает влияние на паравентрикулярные ядра и, следовательно, на активность гипоталамо-гипофизарной системы (Cullinan et al, 1991) через корково-гипо-таламические пути, идущие от пресубикулярной области (Silverman et al, 1981; Herman et al, 1989), а также через проекционные проводящие пути к ядру терминальной полоски. Таким образом, как гиппокамп, так и миндалевидное тело способны регулировать активность паравентрикулярных ядер гипоталамуса, причем некоторые из этих эффектов проводятся независимо, а другие отделяются на уровне ядра терминальной полоски.

Ингибирующее действие глюкокортикоидных гормонов на различные структуры головного мозга и системы организма

В регуляции активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы важную роль играют циркадные ритмы, колебания времени приема пищи и различные стрессовые факторы (McEwen et al, 1992).

Глюкокортикоидные гормоны моделируют активность нервной системы в соответствии с суточным ритмом, в зависимости от времени приема пищи, а также во время или сразу после стрессовых событий (McEwen et al, 1992). Эти гормоны координируют нервные и метаболические процессы при циклически изменяющихся внешних условиях, в которых оказываются животные: смена дня и ночи (суточные ритмы) или регулярные интервалы между кормлением и пр. Роль глюкокортикоидов после стресса лучше всего описывается термином "контррегулирование", который означает подавление различных нейро-эндокринных систем, активирующихся во время стрессового воздействия (Рисунок 1). Такое "контррегулирование" или ингибирование направлено на сохранение контроля над нейроэндокринными системами организма в условиях повторяющегося стресса. Выраженный, длительный или часто повторяющийся стресс может привести к тому, что активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы всегда будет превышать некоторый исходный уровень. Содержание глюкокортикоидов в плазме крови, в свою очередь, определяет функциональную активность многих других систем организма. Например, увеличение концентрации глюкокортикоидов способствует выбросу глюкозы и компенсаторному повышению "содержания" инсулина в крови. С другой стороны, на фоне высоких концентраций глюкокортикоидов и инсулина усиливается процесс отложения жира в организме и повышается риск развития атеросклероза (Brindley and Holland, 1989).

Часто повторяющееся стрессовое воздействие негативно влияет на функциональную активность структур головного мозга. У крыс, подвергавшихся в течение нескольких недель иммобилизационному стрессу, наблюдается атрофия дендритов пирамидных нейронов в поле СА3 гиппокампа. При более выраженном стрессе (плавание в холодной воде, переуплотнение и пр.) у крыс, тупайя или мартышек-верветок отмечают гибель нейронов в поле СА3 гиппокампа (Watanabe et al, 1992a,b,c; Uno et al, 1989; 1991; Mizoguchi et al, 1992). Недавно мы начали исследовать механизм атрофии нейронов в этом поле гиппокампа и выясни-

**Рисунок 2. Влияние фенитоина на атрофию
апикальных дендритов пирамидных нейронов в**

поле СА3 гиппокампа, вызванную длительным стрессом. После иммобилизационного стресса, которому животных подвергали ежедневно в течение 21 дня, достоверно уменьшилась средняя длина дендритов (А) и число точек ветвления (Б). Однако эти изменения отсутствовали, если перед каждым стрессовым воздействием животным вводили фенитоин в дозе 40 мг/кг. * $P < 0,05$. Перепечатано с разрешения Watanabe et al, 1992b.

**Рисунок 3. Влияние тианептина на атрофию
апикальных дендритов пирамидных
нейронов в поле СА3 гиппокампа, вызванную
длительным стрессом. После
иммобилизационного стресса, которому
животных подвергали ежедневно в течение 21
дня, достоверно уменьшилось число точек
ветвления (А) и средняя длина дендритов (Б).
Однако эти изменения отсутствовали, если
перед каждым стрессовым воздействием
животным вводили тианептин в дозе 18 мг/кг.
* $P < 0,05$. Перепечатано с разрешения Watanabe
et al, 1992c.**

ли, что предотвратить разрушение клеток позволяют такие препараты, как фенитоин (ингибитор высвобождения возбуждающих аминокислот) (Рисунок 2) и тианептин (антидепрессант, усиливающий обратный захват серотонина) (Рисунок 3; Watanabe et al, 1992b, c). В гиппокампе и миндалевидном теле обнаружены специфические внутриклеточные рецепторы глю-кортикоидов. После связывания с рецепторами глюкокортикоидные гормоны способны регулировать экспрессию определенных генов, что приводит к цитоморфологическим и нейрохимическим изменениям в нейронах (McEwen et al, 1992). В нейронах гиппокампа выявлено два типа рецепторов стероидных гормонов (тип I и тип II), и не сомненно, что аналогичные рецепторы существуют в клетках миндалевидного тела. Специфический рецепторный аппарат глюкокортикоидов образует двухуровневую систему распознавания, которая обеспечивает регулирование ряда физиологических реакций, как при суточном колебании ритма, так и в момент стрессовых воздействий. Функции рецепторов I и II типа различны. Например, в гиппокампе рецепторы I типа опосредуют стабилизирующее действие глюкокортикоидов: связывание гормонов с этим типом рецепторов приводил к подавлению роста и гибели нейронов (после адреналэктомии - удаления надпочечников - процессы гибели и роста нейронов ускоряются). Связывание глюкокортикоидов с рецепторами II типа, напротив, ведет к повреждению и гибели пирамидных нейронов гиппокампа (McEwen et al, 1992). Рецепторы II типа обнаружены в некоторых нейронах центрального ядра миндалевидного тела. Эти нейроны содержат кортикотропин-релизинг фактор, мет-энкефалин, нейротензин и соматостатин (Honkaniemi et al, 1992), однако способны ли глюкокортикоиды регулировать экспрессию данных пептидов, остается пока не выясненным. Работ, посвященных действию глюкокортикоидных гормонов на нейроны миндалевидного тела, в настоящее время опубликовано мало. В будущих исследованиях предстоит выяснить, как влияют глюкокортикоидные гормоны на нейрохимические и морфологические процессы в этих клетках. Можно предположить, что в ответ на стресс в миндалевидном теле и гиппокампе развиваются во многом схожие нейрохимические реакции.

Заключение: возможная роль миндалевидного тела и гиппокампа в развитии депрессивных расстройств и механизмах действия антидепрессантов

Стабилизация нервной системы при "контррегуляторном" (ингибирующем)

действии глюкокортикоидов (Рисунок 1) обусловлена, по-видимому, анксиолитическими и антидепрессивными эффектами этих гормонов (McEwen et al, 1992). Развитие депрессии сопровождается нарушениями сбалансированной работы многих нейрохимических систем, когда глюкокортикоиды уже неспособны поддерживать их функционирование в пределах нормы. Способы лечения больных с депрессией хорошо известны: электросудорожная терапия, назначение трициклических антидепрессантов или препаратов других фармакологических классов, таких как флуоксетин или имипрамин, которые ингибируют обратный захват серотонина, или тианептин, стимулирующий захват серотонина на пресинаптическими окончаниями.

Однако на какие участки и структуры головного мозга влияют эти препараты? Механизм действия этих антидепрессантов различен, и маловероятно, что они влияют на одни и те же структурные участки или метаболические пути. Эффективность различных терапевтических подходов и множественные нарушения ряда нейрохимических систем (Рисунок 1) свидетельствуют о полиэтиологическом характере депрессии. С другой стороны, полагают, что при наследственной монополярной депрессии первичные нарушения наблюдаются именно в нейронах миндалевидного тела (Drevets et al, 1992). Ряд авторов указывает, что нейроны миндалевидного тела являются наиболее вероятным местом действия антидепрессивных препаратов (Duncan et al, 1986; Ordway et al, 1991). Действие антидепрессантов на гиппокамп изучено недостаточно, более того не ясно, какую роль играет эта структура лимбической системы в развитии симптомов депрессии и тревожности. Гиппокамп участвует в процессах обучения и восприятия отрицательных стимулов в тех случаях, когда необходимо интегрировать информацию, поступающую от различных органов чувств (Phillips and LeDoux, 1992). Однако именно при депрессивных и тревожных состояниях негативные связи и отрицательные стимулы могут быть столь сложны и многообразны, что для их интеграции и восприятия необходимо участие гиппокампа. В этом случае гиппокамп может оказаться именно той структурой, на которую будет направлено действие антидепрессантов разных классов и групп, в том числе - глюкокортикоидных гормонов. Более того, эффекты, которые оказывают на гиппокамп стрессовые факторы, глюкокортикоиды и антидепрессанты, свидетельствуют о том, что эта структура, несомненно, вовлечена в патогенез психических расстройств, причем роль гиппокампа не ограничивается только интеграцией процессов обучения или восприятием сложных негативных связей и отрицательных раздражителей.

ЛИТЕРАТОРА

1. Brindley D, Rolland Y. Possible connections between stress, diabetes, obesity, hypertension and altered lipoprotein metabolism that may result in atherosclerosis. *Clin Set.* 1989; 77: 453-461.
2. Chrousos G, Gofti P. The concepts of Stress and Stress System Disorders: Overview of Physical and Behavioral Homeostasis. *JAMA.* 1992; 267: 1244-1252.
3. Cullinan WE, Herman JP, Watson S3. Morphological evidence for hippocampal interaction with the hypothalamic paraventricular nucleus. *Abstr Soc Neurosci.* 1991; 17: №395.2.
4. Davis M. The role of the amygdala in fear and anxiety. *Ann Rev Neurosci.* 1992; 15: 353-375.
5. Drevets WC, Videen TO, Price JL, Peskorn SH, Carmichael ST, Raichle ME. A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci.* 1992; 12: 3628-3641.
6. Ducan GE, Breese GR, Criswell H, Stumpf WE, Mueller RA, Covey JB. Effects of antidepressant drugs injected into the amygdala on behavioral responses of rats in the forced swim test. *J Pharmacol Exp Ther.* 1986; 238: 758-762.
7. Eichenbaum H, Otto T. The hippocampus - what does it do? *Behav Neural Biol.* 1992; 57: 2-36.
8. Gray TS, Carney ME, Magnusson DJ. Direct projections from the central amygdaloid nucleus to the hypothalamic paraventricular nucleus: possible role in stress-induced adrenocorticotrophin release. *Neuroendocrinology.* 1989; 50: 433-446.
9. Honkaniemi J, Pelto-Huikko M, Rechart L, et al. Colocalization of peptide and glucocorticoid receptor immunoreactivities in rat central amygdaloid nucleus. *Neuroendocrinology.* 1992; 55: 451-459.
10. Herman JP, Schafer M, Young E, et al. Evidence for hippocampal regulation of neuroendocrine neurons of hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *J Neurosci.* 1989; 9: 3072-3082.
11. Jacobson L, Sapolsky R. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocr Rev.* 1991; 12: 118-134.
12. McEwen BS, Angulo J, Cameron H, et al. Paradoxical effects of adrenal steroids on the brain: protection Versus degeneration. *Biol Psychiatry.* 1992; 31: 177-199.
13. Mizoguchi K, Kunishita T, Chui DH, Tabira T. Stress induces neuronal death in the hippocampus of castrated rats. *Neurosci Lett.* 1992; 138: 157-160.
14. Ordway GA, Gambarana C, Tejani-Butt SM, Areso P, Hauptmann M, Frazer A. Preferential reduction of binding of ¹²⁵I-iodopindolol to beta-1-adrenoceptors in the amygdala of rat after antidepressant treatments. *J Pharmacol Exp Ther.* 1991; 257: 681-690.
15. Phillips RG, LeDoux JE. Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behav Neurosci.* 1992; 2: 274-285.
16. Roozendaal B, Koolhaas JM, Bohus B. Central amygdaloid involvement in neuroendocrine correlates of conditioned stress responses. *J Neuroendocrinol.* 1992; 4: 483-489.
17. Silverman AJ, Hoffman DL, Zimmerman EA. The descending afferent connections of the paraventricular nucleus of the hypo-thalamus (PVN). *Brain Res Bull.* 1981; 6: 47-61.
18. Sun N, Roberts L, Cassell MD. Rat central amygdaloid nucleus projections to the bed nucleus of the stria terminalis. *Brain Res Bull.* 1991; 27: 651-662.
19. Uno H, Ross T, Else J, Suleman M, Sapolsky RM. Hippocampal damage associated with prolonged and fatal stress in primates. *J Neurosci.* 1989; 9: 1705-1711.
20. Uno H, Flugge G, Thieme C, Jöhren O, Fuchs E. Degeneration of the hippocampal pyramidal neurons in the socially stressed tree shrew. *Abstr Soc Neurosci.* 1991; 17: № 52.50.
21. Van de Kar LD, Piechowski RA, Rittenhouse PA, Gray TS. Amygdaloid lesions: differential effect on conditioned stress and immobilization-induced increases in corticosterone and renin secretion. *Neuroendocrinology.* 1991; 54: 89-95.
22. Watanabe Y, Gould E, McEwen BS. Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons. *Brain Res.* 1992a; 588: 341-345.
23. Watanabe Y, Gould E, Cameron H, Daniels D, McEwen BS. Phenytoin prevents stress- and corticosterone-induced atrophy of CA3 pyramidal neurons. *Hippocampus.* 1992b; 2: 431-436.
24. Watanabe Y, Gould E, Daniels D, Cameron H, McEwen BS. Tianeptine attenuates stress-induced morphological changes in the hippocampus. *Eur J Pharmacol.* 1992c; 222: 157-162.
25. Weiner H. *Perturbing the Organism: The Biology of Stressful Experience.* University of Chicago Press: Chicago; 1992: 357pp.

Стероидные гормоны коры надпочечников, гиппокамп и миндалевидное тело — *B. C. McEwen*